

N° D'ORDRE :
357
SÉRIE A, n° 332

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PAR

M. MARTYNOFF

Licencié ès sciences.

1^{re} THÈSE. — RELATIONS ENTRE LES PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET
LA « COULEUR » DES MÉTHOXYBENZOPHÉNONE-OXIMES ET
DE LEURS DÉRIVÉS.

2^e THÈSE. — DEUTÉRIUM OU HYDROGÈNE LOURD.

Soutenues le 30 Novembre 1936 devant la Commission d'examen

M. JEAN PERRIN	<i>Président.</i>
M ^{me} RAMART-LUCAS	} <i>Examineurs.</i>
M. G. DUPONT	

PARIS
MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1936

N^o D'ORDRE :
357
SÉRIE A, n^o 332

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PAR

M. MARTYNOFF

Licencié ès sciences.

1^{re} THÈSE. — RELATIONS ENTRE LES PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET
LA « COULEUR » DES MÉTHOXYBENZOPHÉNONE-OXIMES ET
DE LEURS DÉRIVÉS.

2^e THÈSE. — DEUTÉRIUM OU HYDROGÈNE LOURD.

Soutenues le **Novembre 1936** devant la Commission d'examen

M. JEAN PERRIN *Président.*

M^{me} RAMART-LUCAS
M. G. DUPONT } *Examineurs.*

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—
1936

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire..... M. MOLLIARD.
Doyen..... C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

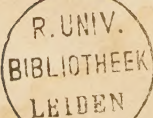
Professeurs honoraire

H. LEBESGUE.	GOURSAT.	DANGEARD.
A. FERNBACH.	GUILLET.	JANET.
A. LEDUC.	PÉCHARD.	LESPIEAU.
Émile PICARD.	FREUNDLER.	MARCHIS.
Rémy PERRIER.	AUGER.	VESSIOT.
Léon BRILLOUIN.	BLAISE.	PORTIER.

PROFESSEURS

G. BERTRAND.....	† Chimie biologique.	M. JAVILLIER.....	Chimie biologique.
M. CAULLERY.....	† Zoologie (Évolution des êtres organisés).	L. JOLEAUD.....	Paléontologie.
G. URBAIN.....	† Chimie générale.	ROBERT-LÉVY.....	Zoologie.
Émile BOREL.....	† Calcul des probabilités et Physique mathématique.	F. PICARD.....	Zoologie (Évolution des êtres organisés).
Jean PERRIN.....	† Chimie physique.	Henri VILLAT.....	† Mécanique des fluides et applications.
H. ABRAHAM.....	† Physique.	Ch. JACOB.....	† Géologie.
E. CARTAN.....	† Géométrie supérieure.	P. PASCAL.....	† Chimie minérale.
M. MOLLIARD.....	† Physiologie végétale.	M. FRÉCHET.....	† Calcul différentiel et Calcul intégral.
L. LAPICQUE.....	† Physiologie générale.	E. ESCLANGON.....	† Astronomie.
A. COTTON.....	† Recherches physiques.	M ^{me} RAMART-LUCAS	† Chimie organique.
J. DRACH.....	† Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	H. BEGHIN.....	† Mécanique physique et expérimentale.
Charles FABRY.....	† Enseignement de Physique.	F. OCH.....	Mécanique expérimentale des fluides.
Charles PÉREZ.....	† Zoologie.	PAUTHENIER.....	Physique (P. C. B.).
Léon BERTRAND.....	† Géologie structurale et géologie appliquée.	De BROGLIE.....	† Théories physiques.
E. RABAUD.....	† Biologie expérimentale.	CHRÉTIEN.....	Optique appliquée.
M. GUICHARD.....	Chimie minérale.	P. JOB.....	Chimie générale.
Paul MONTEL.....	† Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	LABROUSTE.....	Physique du Globe.
P. WINTREBERT.....	† Anatomie et histologie comparées.	PRENANT.....	Zoologie.
L. BLARINGHEM.....	† Botanique.	VILLEY.....	Mécanique physique et expérimentale.
O. DUBOSQ.....	† Biologie maritime.	BOHN.....	Zoologie (P. C. B.).
G. JULIA.....	† Mécanique analytique et Mécanique céleste.	COMBES.....	Botanique (P. C. B.).
C. MAUGUIN.....	† Minéralogie.	GARNIER.....	† Mathématiques générales.
A. MICHEL-LÉVY.....	† Pétrographie.	PÈRES.....	Mécan. théor. des fluides.
H. BÉNARD.....	† Mécanique expérimentale des fluides.	HACKSPILL.....	Chimie (P. C. B.).
A. DENJOY.....	† Application de l'analyse à la Géométrie.	LAUGIER.....	Physiologie générale.
L. LUTAUD.....	† Géographie physique et géologie dynamique.	TOUSSAINT.....	Technique Aéronautique.
Eugène BLOCH.....	† Physique théorique et physique céleste.	M. CURIE.....	Physique (P. C. B.).
G. BRUHAT.....	Physique.	G. RIBAUD.....	† Hautes températures.
E. DARMOIS.....	Enseignement de Physique.	CHAZY.....	† Mécanique rationnelle.
A. DEBIERNE.....	† Physique Générale et Radioactivité.	GAULT.....	Chimie (P. C. B.).
A. DUFOUR.....	† Physique. (P. C. B.).	CROZE.....	Recherches physiques.
L. DUNOYER.....	Optique appliquée.	DUPONT.....	† Théories chimiques.
A. GUILLIERMOND.....	† Botanique.	LANQUINE.....	Géologie.
		VALIRON.....	Mathématiques générales.
		BARRABÉ.....	Géologie structurale et géologie appliquée.
		MILLOT.....	Zoologie (P. C. B.).
		F. PERRIN.....	Théories physiques.
		VAVON.....	Chimie organique.
		G. DARMOIS.....	Calcul des Probabilités et Physique-mathématique.

Secrétaire..... A. PACAUD.
Secrétaire honoraire..... D. TOMBECK.



A Madame RAMART-LUCAS

Professeur à la Sorbonne.

*Hommage de ma respectueuse
et très profonde gratitude.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

RELATIONS ENTRE LES PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET LA « COULEUR » DES MÉTHOXYBENZOPHÉNONE-OXIMES ET DE LEURS DÉRIVÉS

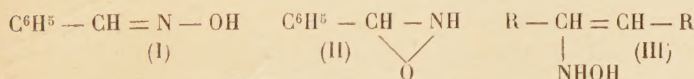
(20-8-1936)

Par M. MARTYNOFF

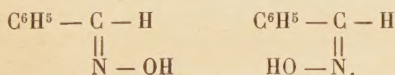
INTRODUCTION

On sait l'intérêt qui s'attache depuis longtemps à l'étude des oximes. Un grand nombre de recherches, conduisant à des résultats parfois contradictoires, ont été faites en vue d'élucider les isoméries que présentent ces substances.

D'après Beckmann, l'isomérisie des deux benzaldoximes serait une isomérisie de compensation : l'un des isomères aurait la structure oxime (I), l'autre la constitution iso-oxime (II).



Selon Hantzsch et Werner, cette isomérisie doit être attribuée à un arrangement spatial différent des atomes ou des radicaux liés au groupe $> \text{C} = \text{N} -$:



La formule iso-oxime (II) fut, peu à peu, abandonnée faute d'avoir pu être démontrée expérimentalement et la conception stéréochimique de Hantzsch et Werner fut généralement adoptée.

Signalons encore la formule « pseudo-oxime » (III) proposée par M^{me} Raikowa ⁽¹⁾ pour les cas où un seul des isomères prévus par la théorie de Hantzsch et Werner a pu être isolé (il est, d'ailleurs, à remarquer que cette formule laisse également prévoir l'existence de deux stéréo-isomères).

Des recherches plus récentes, effectuées sur les dérivés de substitution des oximes, ont montré que, dans plusieurs cas, le nombre des isomères qui ont été trouvés est supérieur à celui qui peut être prévu par la théorie stéréochimique et que les propriétés chimiques et spectrales de ces isomères ne s'accordent pas avec celles qui correspondent aux formules de Hantzsch et Werner.

L'identification des différents isomères ainsi que la détermination exacte de leur structure par des méthodes chimiques se trouvent souvent compliquées par des transpositions intramoléculaires, provoquées par les réactifs, ou bien encore par l'absence de propriétés chimiques suffisamment sensibles à de faibles différences dans l'architecture moléculaire.

L'étude de certaines propriétés physiques, et, en particulier, de l'absorption dans l'ultra-violet moyen, a permis dans un très grand nombre de cas de préciser les structures des composés organiques.

On sait, en effet, qu'il existe une relation étroite entre les propriétés optiques des corps organiques et leur structure (mode de liaison des atomes dans la molécule et configuration spatiale).

C'est ainsi, comme je l'exposerai plus loin, que l'étude de l'absorption de certains dérivés des oximes m'a conduit à

(1) M^{me} RAIKOWA, *Ber. d. chem. Gesells.*, 62 (1929), 1626 2144.

mettre en évidence que ces substances peuvent subir une transposition intramoléculaire d'une nature spéciale, et qui, à ma connaissance, n'était pas connue.

En ce qui regarde l'étude des spectres d'absorption des oximes, rappelons que M^{me} Ramart-Lucas ⁽¹⁾, avec M^{me} Grumez et avec M^{me} Bruzeau, a mesuré l'absorption d'un grand nombre d'oximes et a établi que ces substances peuvent exister, non seulement sous les deux formes prévues par la théorie de Hantzsch et Werner, mais également sous une autre forme ne possédant pas d'atome de carbone doublement lié, soit avec l'atome d'azote, soit avec un autre atome de carbone.

Les propriétés optiques des oximes de la première catégorie (appelées par M^{me} Ramart-Lucas « absorbantes ») s'accordent avec les formules proposées par Hantzsch et Werner. Pour les oximes de la seconde catégorie (ou oximes « transparentes ») la formule iso-oxime ou celle d'un dérivé nitrosé, peuvent convenir l'une et l'autre du point de vue de l'absorption dans l'ultra-violet ; toutefois, d'une part, pour des raisons d'ordre chimique et, d'autre part, étant donné leurs spectres infra-rouges, seule la forme iso-oxime a été retenue.

Les mesures d'absorption dans l'infra-rouge, effectuées par M^{me} et M. Freymann ⁽²⁾ ont, en effet, confirmé les travaux de M^{me} Ramart-Lucas. La présence du groupe — NH — dans les oximes « transparentes » a été observée dans tous les cas étudiés.

En ce qui concerne les dérivés alcoylés des oximes (appelés improprement éthers par certains auteurs), leur étude optique est un peu moins avancée.

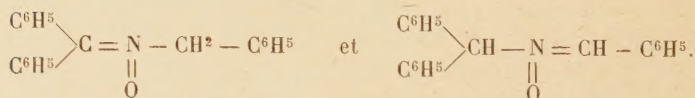
M^{me} Ramart-Lucas a constaté avec J. Hoch (*expériences*

⁽¹⁾ M^{me} RAMART-LUCAS et M^{me} GRUMÉZ, *Bull. Soc. chim.*, [4], 53, (1933), 753 ; M^{me} RAMART-LUCAS et M^{me} BRUZEAU, *Bull. Soc. chim.* [5], 1 (1934), 119.

⁽²⁾ M^{me} et M. FREYMANN, *C. R. Ac. Sc.*, 202 (1936), 312.

inédites) que les dérivés alcoylés des oximes, dans lesquels le radical substituant est fixé sur l'atome d'oxygène du groupe fonctionnel, ont une absorption assez voisine (forme et position des bandes) de celle des oximes dont ils dérivent. L'étude de l'absorption des oximes N-substituées permet de conclure, dans beaucoup de cas, à la présence d'un atome d'azote que l'on considère d'une façon générale comme étant pentavalent. De plus, lorsque le radical alcoyle fixé à l'azote possède un groupe $\text{CH}^2 =$ ou $\text{CH} \equiv$ lié directement à l'azote, on observe des variations d'absorption qui doivent être attribuées à une migration de la double liaison carbone-azote.

Je citerai, à titre d'exemple, le dérivé N-benzylé de la benzophénone-oxime dont on connaît les deux formes isomères ⁽¹⁾ qui peuvent être identifiées par des mesures d'absorption :



O. Lisle Brady ⁽²⁾, au cours d'une étude sur l'absorption des dérivés N-alcoylés de certaines oximes, avait depuis longtemps été conduit à envisager dans ces substances la présence d'un atome d'azote pentavalent.

Il est assez intéressant de noter que, pendant très longtemps, les formules à oxygène pontal furent les seules admises pour la représentation des N-alcoyl-oximes. D'après les travaux plus récents ⁽³⁾, ces formules ne seraient applicables qu'à quelques cas particuliers, notamment aux dérivés N-alcoylés des oximes de cétones α -trisubstituées.

Néanmoins, certaines transformations que subissent les dérivés des oximes paraissent impliquer l'apparition inter-

⁽¹⁾ L. ALESSANDRI, *Atti R. Ac. dei Lincei Roma* [5], 23, 11 (1914), 129

⁽²⁾ O. L. BRADY, *J. Chem. Soc. London* [2], 105 (1929), 2104.

⁽³⁾ Mlle RAMART-LUCAS, *Recherches inédites*.

médiaire de la forme de Beckmann et permettent de préjuger de son existence de façon plus générale.

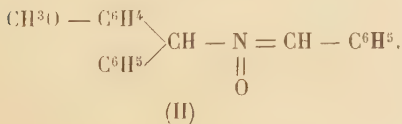
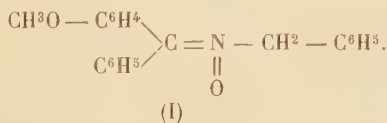
Dans le présent travail, j'apporte une contribution à l'étude de la constitution et du comportement chimique des oximes de cétones diarylées dissymétriques et de leurs dérivés.

J'ai préparé, à l'état aussi pur que possible, les ortho-, méta- et paraméthoxybenzophénone-oximes et leurs dérivés benzylés.

J'ai étudié, par des méthodes chimiques et par des déterminations de spectres d'absorption, la structure et la configuration spatiale des différents isomères, les transformations qu'ils peuvent subir sous l'action de certains réactifs et l'influence qu'exerce, sur leur comportement chimique, un groupe — OCH^3 suivant la place qu'il occupe sur l'un des noyaux benzéniques voisins du groupement fonctionnel.

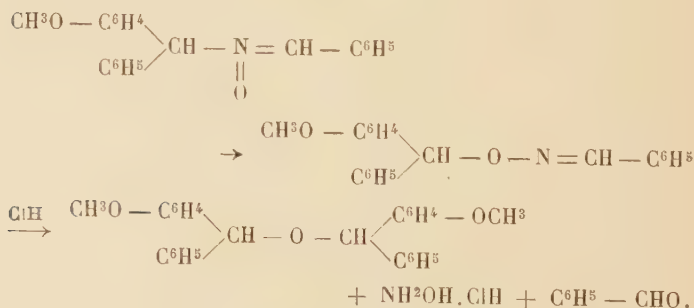
J'ai étudié également les stéréomutations que ces substances sont susceptibles de subir lorsqu'elles sont soumises à l'influence des rayons ultra-violet.

J'ai constaté, en particulier, au cours de mes recherches, que les produits N-substitués, obtenus dans la benzylation des méthoxybenzophénone-oximes, ne sont pas les dérivés N-benzylés normaux (I) mais des produits de transposition (II) qui doivent être considérés comme dérivant de la benzaldoxime.



J'ai pu montrer, en outre, que les réactions d'hydrolyse, utilisées depuis longtemps pour la détermination de la structure des dérivés des oximes, sont, dans certains cas, précédées par des phénomènes de transposition et conduisent à des résultats qui paraissent, à première vue, contradictoires. Ainsi, lorsque l'on fait agir l'acide chlorhydrique aqueux sur la N-(orthométhoxybenzhydryl)-benzaldoxime, on obtient, à côté de la benzaldéhyde, non pas le chlorhydrate de la N-(orthométhoxybenzhydryl)-hydroxylamine, mais le chlorhydrate de l'hydroxylamine non substituée et l'oxyde de l'ortho-méthoxybenzhydryle. La formation de l'hydroxylamine non alcoylée provient du fait que, au cours de l'action de l'acide chlorhydrique sur le dérivé N-substitué initial, celui-ci subit une transposition en dérivé O-substitué correspondant plus aisément hydrolysable.

Les faits observés peuvent être résumés par le schéma suivant :



Par conséquent, la formation d'hydroxylamine dans l'hydrolyse d'une alcoyl-oxime ne permet pas toujours d'affirmer que le produit de départ est un dérivé O-substitué.

Les méthodes d'alcoylation, dont on se sert couramment pour la préparation des dérivés des oximes, aboutissant à un mélange de différents isomères, ne donnent que peu d'indications sur leur constitution. Dans la mesure du possible, afin de fixer avec plus de certitude la structure des

produits obtenus par alcoylation des oximes, j'ai réalisé la synthèse de ces corps par une autre méthode.

L'étude de l'absorption a nécessité la préparation des oximes et de leurs dérivés à l'état de très grande pureté. Lorsque le produit présentait un point de fusion ou un point d'ébullition invariables, on effectuait la première mesure ; on poursuivait ensuite les cristallisations ou les distillations, jusqu'à ce que le spectre ne soit plus modifié.

*
* *

L'exposé de ce travail est divisé en quatre parties :

La première est réservée à la préparation et à la purification des ortho-, méta- et paraméthoxybenzophénone-oximes.

La seconde contient la préparation et la purification des dérivés benzylés des méthoxybenzophénone-oximes ainsi que l'étude de leurs propriétés chimiques et de leur structure.

La troisième est consacrée à l'étude des stéréomutations photochimiques des méthoxybenzophénone-oximes et de leurs dérivés benzylés.

Enfin, la quatrième contient l'étude de l'absorption dans l'ultra-violet de ces mêmes substances.

Ces recherches ont été effectuées au Laboratoire de Chimie organique de la Sorbonne, sous la direction de M^{me} Ramart-Lucas, Professeur à la Faculté des Sciences. C'est d'une façon bien imparfaite que je pourrais la remercier ici des précieux conseils et des encouragements qu'elle n'a cessé de me prodiguer avec son inlassable bienveillance. Qu'il me soit permis de lui exprimer ma très profonde reconnaissance et mon respectueux attachement.

M^{lle} Montagne, chef de travaux, et M. Hoch, assistant à la Faculté des Sciences de Paris, voudront bien trouver ici, l'expression de mes remerciements obligés.

Je remercie aussi, très sincèrement, M^{me} Grumez, M^{lle} Bi-quard et tous mes camarades.

PREMIÈRE PARTIE

PRÉPARATION ET PURIFICATION DES MÉTHOXYBENZOPHÉNONE-OXIMES

Les oximes étudiées ont été préparées, soit à partir des cétones, soit à partir des cétimines, par l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine et de l'acétate de sodium en milieu hydroalcoolique.

On introduit une molécule et quart de chlorhydrate d'hydroxylamine et une molécule et quart d'acétate de sodium dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, et l'on ajoute une quantité d'eau suffisante pour dissoudre les deux sels. Dans la liqueur limpide, ainsi obtenue, on verse une solution alcoolique concentrée d'une molécule de la cétone que l'on veut transformer. On rend le mélange homogène par addition d'alcool à 95° et l'on chauffe au bain-marie pendant un temps qui varie suivant les cas de 1 heure à 6 heures. Par refroidissement, l'oxime formée précipite plus ou moins complètement sous forme d'une bouillie cristalline. On aide la précipitation par additions successives de petites quantités d'eau. L'opération est terminée lorsque l'addition de l'eau ne provoque plus la formation d'un louche blanc. Après essorage, les cristaux obtenus sont lavés à l'eau et purifiés par cristallisation dans un solvant convenable. Les rendements sont sensiblement théoriques. Le plus souvent, on obtient un mélange de stéréo-isomères fondant à une température intermédiaire entre les températures de fusion de chacune des deux formes : labile et stable.

L'oximation des cétimines s'effectue dans des conditions

analogues. La réactivité chimique des cétimines étant beaucoup plus grande que celle des cétones correspondantes, on peut se dispenser de chauffer et d'employer un excès de sel d'hydroxylamine. La réaction est presque instantanée et les rendements sont quantitatifs.

Les oximes que j'ai préparées présentent l'inconvénient de s'oxyder assez rapidement. Cette oxydation a pour effet de régénérer la cétone initiale, l'azote étant éliminé sous forme de vapeurs nitreuses. C'est ainsi que la *m*-méthoxybenzophénone-oxime jaunit au bout de quelques semaines, puis se liquéfie totalement. Par distillation, on retrouve la *m*-méthoxybenzophénone bouillant à 192° sous 14 mm. et fondant à 36°.

1° Oxime de l'*o*-méthoxybenzophénone.

Cette oxime a été obtenue par P. Billon ⁽¹⁾ sous les deux formes fondant respectivement à 128°-130° et 159°.

La nature de l'isomérisie qui existe entre ces deux oximes n'a pu être établie d'une façon définitive par l'auteur, la transposition de Beckmann ayant donné, dans les deux cas, la même amide substituée. Les mesures d'absorption dans l'ultra-violet moyen, que j'ai effectuées, montrent qu'il s'agit bien de deux formes stéréochimiques (voir la quatrième partie). Par conséquent, la formation d'une même amide à partir de chacun des isomères, observée par P. Billon, doit être attribuée à une stéréomutation, au cours de la réaction, de l'oxime labile fondant à 159° en oxime stable fondant à 128°.

Pour obtenir l'*o*-méthoxybenzophénone-oxime fondant à 128°-130, on opère sans prendre de précautions spéciales. On dissout 87 g. de chlorhydrate d'hydroxylamine et 104 g. d'acétate de sodium dans une petite quantité d'eau, puis on

(1) P. BILLON, *Ann. de Chim.* [10], 7 (1927), 341.

ajoute une solution alcoolique concentrée de 221 g. d'imine et la quantité d'alcool à 95° nécessaire pour rendre le mélange homogène. On chauffe au bain-marie pendant 2 heures. Par refroidissement, l'oxime précipite sous forme de cristaux blancs que l'on purifie par cristallisation dans l'alcool à 95°. En opérant ainsi, on obtient une oxime impure fondant à des températures variables mais toujours inférieures à 145°. Les cristallisations dans l'alcool ont pour effet d'abaisser le point de fusion. Après la deuxième cristallisation on atteint le point de fusion définitif qui est de 128°-130°.

Les mêmes variations de la température de fusion, au cours des cristallisations, dans l'acide acétique, de ce produit ont déjà été observées par P. Billon.

L'*o*-méthoxybenzophénone-oxime fondant à 159° ne s'obtient que lorsque la réaction est effectuée entièrement à froid. C'est un corps très thermolabile qui a une grande tendance à se transformer en l'oxime fondant à 128°-130°. On dissout 1 g. de chlorhydrate d'hydroxylamine dans le moins d'eau possible. Puis on ajoute une solution aqueuse concentrée de 0 g. 9 de carbonate de potassium et une solution alcoolique de 2 g. de cétimine. L'oxime précipite aussitôt avec un rendement presque quantitatif. On l'essore et on la lave avec un mélange d'éther et d'éther de pétrole. L'oxime ainsi obtenue fond assez mal : par chauffage continu elle fond déjà vers 140°, par projection la fusion n'a lieu, d'une façon instantanée, qu'à partir de 159°.

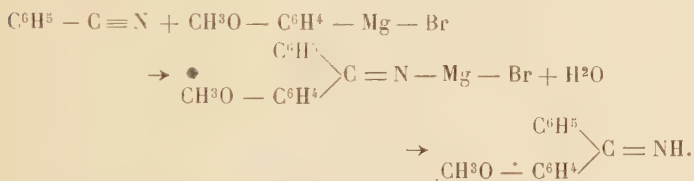
J'ai préparé les oximes de l'*o*-méthoxybenzophénone par l'intermédiaire de la cétimine, et non pas à partir de la cétone, pour la raison que cette dernière est plus difficile à obtenir à l'état très pur que la cétimine correspondante.

Graebe et Ullmann ⁽¹⁾ ont préparé cette cétone par condensation du chlorure d'*o*-méthoxybenzoyl avec le benzène

(1) GRAEBE et ULLMANN, *Ber. d. chem. Gesells.*, 29 (1896), 824.

en présence du chlorure d'aluminium. Les rendements sont assez faibles, car une partie de l'*o*-méthoxybenzophénone est déméthylée au cours de la réaction et passe à l'état d'*o*-oxybenzophénone. Pour avoir un rendement acceptable on doit méthyler, à l'aide du méthylate de sodium et de l'iodure de méthyle, la cétone-phénol formée ⁽¹⁾.

La préparation de l'imine est plus aisée. On fait agir le bromure de l'*o*-anisylmagnésium sur le benzonitrile, et l'on isole la cétimine. La réaction peut être représentée par le schéma suivant :



Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux, muni d'un tube à chlorure de calcium et d'une ampoule à brome, on introduit 38 g. de copeaux de magnésium que l'on recouvre d'éther anhydre. Ensuite on verse peu à peu, par l'ampoule à brome, 280 g. d'*o*-bromanisole dilué de son volume d'éther sec. Lorsque tout l'halogénure est introduit, on chauffe pendant 10 minutes au bain-marie pour terminer la réaction et l'on refroidit le contenu du ballon dans de l'eau glacée. On ajoute ensuite, goutte à goutte, 170 g. de benzonitrile, en ayant soin d'agiter violemment pour empêcher la prise en masse. La réaction est très vive et s'accompagne d'un grand dégagement de chaleur. On décompose le complexe magnésien aussitôt après refroidissement. A cet effet, on le verse dans une solution de chlorure d'ammonium contenant de la glace pilée. On épuise la masse à l'éther. La solution étherée est lavée à la soude diluée et séchée sur le sulfate de sodium. On chasse l'éther et l'on distille. On obtient ainsi 225 g. d'imine de l'*o*-méthoxybenzo-

⁽¹⁾ P. BILLON, *Ann. de Chim.* [10], 7 (1927), 341.

phénone distillant à 191°-192° sous 12 mm. L'excès de benzonitrile peut être récupéré. Le rendement est de 72 o/o de la théorie.

L'imine de l'*o*-méthoxybenzophénone est un solide blanc, légèrement jaunâtre, très soluble dans l'éther et dans l'alcool, insoluble dans l'éther de pétrole. Elle fond à 45°.

Analyse (Dumas). — Poids de substance : 0,2537. Volume d'azote, 15 cm³ 3 à 18°. Pression, 757,9 à 18°. Calculé pour C¹⁴H¹³ON : N o/o : 6,64. Trouvé : 6,89.

Les matières premières nécessaires pour la synthèse de la cétimine ont été préparées par des méthodes courantes. Pour l'obtention de l'*o*-bromanisol, j'ai utilisé la méthode de Sandmeyer, décrite par Bieglow (¹) pour la préparation du *p*-bromotoluène, et qui consiste à traiter le sel de diazonium par le bromure cuivreux. Quant au benzonitrile, je l'ai obtenu à l'état très pur en déshydratant la benzamide à l'aide d'anhydride phosphorique.

Remarque. — J'ai également préparé l'imine de l'*o*-méthoxybenzophénone par la méthode qui vient d'être décrite, mais en condensant l'*o*-méthoxybenzonitrile avec le bromure de phénylmagnésium.

Le mode opératoire et le rendement sont les mêmes pour les deux réactions.

2° Oxime de la *m*-méthoxybenzophénone.

A ma connaissance, ce corps n'était pas connu. Je l'ai préparé par la méthode décrite p. 8. Le mélange de cétone, de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'acétate de sodium est chauffé au bain-marie pendant 4 heures. Par addition d'eau, l'oxime précipite sous forme d'un magma cristallin blanc. Le rendement est théorique. On purifie le produit par cristallisation dans l'alcool à 95°.

L'oxime de la *m*-méthoxybenzophénone fond à 98° ; elle

(¹) BIEGLOW, *J. Amer. Chem. Soc.* **44** (1927), 2010.

est plus soluble dans les solvants organiques que les isomères ortho et para.

Analyse (Dumas). — Poids de substance ; 0,2665. Volume d'azote, 15 cm³ à 21°. Pression, 746,8 à 20°. Calculé pour C¹⁴H¹³O²N : N o/o : 6,17. Trouvé : 6,32.

J'ai tenté vainement d'obtenir le stéréoisomère « labile » de l'oxime de la *m*-méthoxybenzophénone en opérant à froid dans les conditions décrites plus haut pour la préparation de l'oxime de l'orthométhoxybenzophénone (voir p. 10). En précipitant par l'eau au bout de 8 jours, j'ai récupéré la *m*-méthoxybenzophénone inaltérée.

La *m*-méthoxybenzophénone est un produit assez difficilement accessible, étant donné le nombre de réactions que sa synthèse nécessite.

Ullmann et Goldberg ⁽¹⁾ ont préparé cette cétone en faisant agir le chlorure de *m*-méthoxybenzoyle sur le benzène en présence de chlorure d'aluminium ; les auteurs n'indiquent pas le rendement de la réaction.

Stoermer ⁽²⁾ a obtenu la *m*-méthoxybenzophénone par une méthode tout à fait différente, en oxydant l'alcool secondaire correspondant, à l'aide du bichromate de potassium en solution sulfurique.

De mon côté, j'ai obtenu ce corps en condensant le chlorure de *m*-méthoxybenzoyle avec le bromure de zinc-phényle, obtenu par double décomposition entre un organomagnésien mixte et l'éthéro-chlorure de zinc. Cette méthode, qui avait fourni à M. Blaise ⁽³⁾ d'excellents résultats pour la préparation d'un grand nombre de cétones aromatiques, m'a semblé tout indiquée pour ce cas où l'action déméthylante du chlorure d'aluminium est à craindre.

Pour obtenir le chlorure d'acide, on part du métacrésol que l'on transforme d'abord en éther méthylique à l'aide du sulfate de méthyle, en présence de soude.

⁽¹⁾ ULLMANN et GOLDBERG, *Ber. d. chem. Gesells.*, 35 (1902), 2814.

⁽²⁾ STORMER, *Ber. d. chem. Gesells.*, 41 (1908), 323.

⁽³⁾ E. BLAISE, *Bull. Soc. Chim.*, 9 (1911), XIII.

Cet éther méthylique est oxydé en acide *m*-méthoxybenzoïque au moyen du permanganate de potassium, selon Ullmann et Uzbachian ⁽¹⁾. Dans un ballon de 5 litres on fait bouillir, à reflux, un mélange de 60 g. d'éther méthylique du métacrésol, de 158 g. de permanganate de potassium et 4 000 g. d'eau. Lorsque le contenu du ballon est décoloré, on laisse refroidir, on sépare le bioxyde de manganèse par essorage, et l'on précipite l'acide formé, à l'aide de ClH . On purifie l'acide ainsi obtenu par cristallisation dans l'eau bouillante ; il fond alors à 109° . Les rendements de cette oxydation sont peu satisfaisants (35 à 40 o/o). J'ai essayé de les améliorer en variant la concentration en permanganate et la température de la réaction ; dans aucun cas, le rendement de 45 o/o n'a pu être dépassé.

La transformation de l'acide *m*-méthoxybenzoïque en chlorure d'acide a été effectuée à l'aide du chlorure de thionyle, de la façon suivante : dans un ballon surmonté d'un réfrigérant et muni d'une ampoule à robinet, on introduit 260 g. d'acide et l'on fait tomber goutte à goutte 250 g. de chlorure de thionyle. Le contenu du ballon se liquéfie peu à peu. Dès que le dégagement de SO^2 et ClH est terminé, on place le ballon sur un bain-marie et on chasse l'excès du chlorure de thionyle sous pression réduite ; puis on distille le chlorure d'acide. On recueille 268 g. de produit distillant à 123° - 125° sous 15 mm.

La condensation du chlorure de *m*-méthoxybenzoyle avec le dérivé organo-zincique mixte s'effectue ainsi : on prépare d'abord le bromure de phénylmagnésium par la méthode habituelle (On a pris 49 g. de Mg et 288 g. de $\text{C}^6\text{H}^5\text{Br}$). Lorsque la réaction est terminée, on introduit peu à peu, à l'aide de l'ampoule à robinet, 248 g. de chlorure de zinc fondu dissous dans 272 g. d'éther anhydre. La réaction est très vive. Elle se manifeste par l'apparition

(1) ULLMANN et UZBACHIAN, *Br. d. chem. Gesells.*, 36 (1903), 1805.

d'un précipité cristallin blanc et par un échauffement considérable ; on doit refroidir le ballon avec de l'eau glacée et l'agiter violemment afin d'éviter une prise en masse. On ajoute ensuite environ 800 g. de toluène et l'on chasse l'éther dans le vide, à température aussi basse que possible (inférieure à 25°). L'organo-zincique mixte ainsi préparé se présente sous forme d'une poudre cristalline en suspension dans le toluène. On introduit aussitôt, goutte à goutte, 110 g. de chlorure de *m*-méthoxybenzoyle dilué de son volume de toluène anhydre, en ayant soin d'agiter très énergiquement.

Lorsque tout le chlorure d'acide a été introduit, on verse le complexe formé sur de la glace pilée. On ajoute quelques gouttes d'acide sulfurique pour dissoudre l'oxyde de zinc et l'on décante. La solution toluénique qui contient la cétone est lavée à deux reprises avec une solution d'ammoniacque, puis avec l'acide sulfurique très étendu et, enfin, avec une solution aqueuse à 10 o/o de carbonate de sodium. On sèche la solution toluénique à l'aide du sulfate de sodium, on chasse la toluène au bain-marie dans le vide et l'on distille la cétone sous pression réduite.

On obtient ainsi 85 g. de *m*-méthoxybenzophénone distillant à 192° sous 14 mm. et fondant à 37°. Le rendement est de 62 o/o de la théorie. Le produit obtenu est très pur ; bien qu'il fonde bas, il cristallise déjà à l'état brut avant la distillation.

3° Oxime de la *p*-méthoxybenzophénone.

L'oxime de la *p*-méthoxybenzophénone, dont on connaît les deux formes stéréochimiques ⁽¹⁾, a été préparée à partir de la cétone au moyen du chlorhydrate d'hydroxylamine et

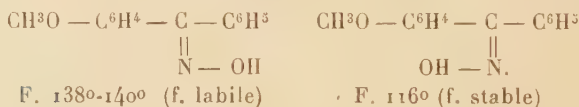
⁽¹⁾ HANTZSCH, *Ber. d. chem. Gesells.*, 23 (1890), 2326 et 24 (1891), 53 ; SCHÄFER, *Liebig's Ann.*, 264 (1891), 159.

de l'acétate de sodium en milieu hydroalcoolique et à chaud. Le rendement est sensiblement théorique.

Dans ces conditions, on obtient toujours un mélange des deux stéréoisomères que l'on sépare par des cristallisations fractionnées soit dans l'acide acétique, soit dans l'alcool à 95°.

D'une préparation à l'autre, le point de fusion de l'oxime brute oscille dans de très larges limites entre les points de fusion de chacune des formes. Ce fait est dû à ce que la composition du mélange des deux stéréoisomères varie suivant les conditions dans lesquelles on effectue la réaction.

C'est sans doute là qu'il faut chercher l'explication de certaines contradictions que l'on trouve dans la littérature. Pour l'oxime fondant plus haut Hantzsch indique le point de fusion 138°-140°. Le même produit fondrait d'après Stoermer ⁽¹⁾ à 144°. Hantzsch considère l'isomère à point de fusion bas, fondant à 116°, comme la forme stable, tandis que d'après Stoermer, ce serait l'inverse. En se basant sur la transposition de Beckmann, Hantzsch ⁽²⁾ a pu déterminer la configuration spatiale des deux stéréoisomères :



En ce qui concerne la stabilité, il semble bien que l'oxime fondant à 116° soit l'isomère le plus stable, non seulement parce qu'elle s'obtient toujours en plus grande quantité, mais encore en raison de son absorption, sur laquelle je reviendrai dans la quatrième partie.

Quoi qu'il en soit, la facilité relative avec laquelle on arrive à isoler les deux formes de l'oxime de la *p*-méthoxybenzophénone et à les transformer l'une dans l'autre (voir la troisième partie) semble indiquer que, dans ces cas,

⁽¹⁾ STÖRMER, *Ber. d. chem. Gesells.*, **44** (1911), 666.

⁽²⁾ HANTZSCH, *Loc. cit.*

l'influence exercée par le groupement méthoxy, sur l'orientation de l'oxhydrile fixé à l'azote, est beaucoup plus atténuée que dans les cas des ortho- et métaméthoxybenzophénone-oximes.

La *p*-méthoxybenzophénone a été préparée par condensation du chlorure d'anisoyle avec le bromure de zinc-phényle, dans les conditions qui ont été décrites pour l'isomère méta (voir p. 14).

On obtient ainsi la cétone distillant à 202° sous 14 mm. et fondant à 61°.

Le rendement est de l'ordre de 65 o/o par rapport au chlorure d'acide mis en œuvre.

DEUXIÈME PARTIE

PRÉPARATION, PURIFICATION ET ÉTUDE CHIMIQUE DES DÉRIVÉS BENZYLÉS DES MÉTHOXYBENZOPHÉNONE-OXIMES

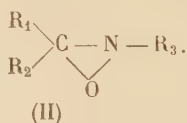
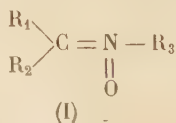
Généralités.

Les substances qui dérivent des oximes par remplacement de l'hydrogène du groupement fonctionnel par un radical, et que l'on désigne le plus souvent sous le nom d'éthers d'oximes, ont fait l'objet de nombreuses recherches.

Il a été établi que le radical substituant peut être lié au reste de la molécule, soit par l'intermédiaire de l'atome d'oxygène, soit par l'intermédiaire de l'atome d'azote de la fonction oxime.

Les premières substances, appelées O-éthers, possèdent le groupe $>C=N-OR$. De même que les oximes dont ils dérivent, les O-éthers sont susceptibles d'exister sous les deux formes stéréochimiques prévues par la théorie de Hantzsch et Werner lorsque les deux radicaux fixés sur l'atome de carbone doublement lié à l'atome d'azote sont différents.

Pour les N-éthers, dans lesquels le radical substituant est lié à l'azote, on peut prévoir l'existence de deux isomères ayant des fonctions différentes :



On ne peut établir une distinction nette entre les formules (I) et (II) par des méthodes chimiques. La configuration (II) a été, pendant longtemps, la seule admise. Des travaux plus récents sur la constitution des N-alcoyl-oximes ont mis en évidence que ces substances peuvent avoir également la structure (I).

Les mesures d'absorption, effectuées par M^{me} Ramart-Lucas et M. J. Hoch, ont montré que les dérivés N-substitués des oximes peuvent effectivement prendre deux formes correspondant respectivement aux groupes (I) et (II) (*expériences inédites*).

Lorsque les radicaux R₁ et R₂ sont différents, on devrait, pour l'une ou pour l'autre des structures (I) et (II), pouvoir obtenir des stéréoisomères : stéréoisomères cis et trans pour (I), isomères optiques pour (II).

Certaines N-alcoyl-oximes auxquelles on avait assigné la configuration (I) ont effectivement été isolées sous les deux formes prévues par la théorie stéréochimique de Hantzsch et Werner.

Semper et Lichtenstadt (¹), les premiers, ont obtenu les deux éthers N-méthyliques stéréoisomères de la paratolyl-phénylcétoxime.

Plus récemment, Brady et Metha (²) ont isolé les deux N-méthylparanitrobenzophénone-oximes.

En ce qui concerne les isomères optiques, que l'on devrait obtenir pour les N-alcoyl-oximes de structure (II), on n'est pas encore parvenu à les mettre en évidence.

Je citerai, en particulier, les travaux de J. Scheiber (³) et ceux beaucoup plus récents de M^{lle} A. Wohl (⁴).

L'étude de l'alcoylation des oximes par l'intermédiaire des dérivés sodés a permis, depuis longtemps, de montrer

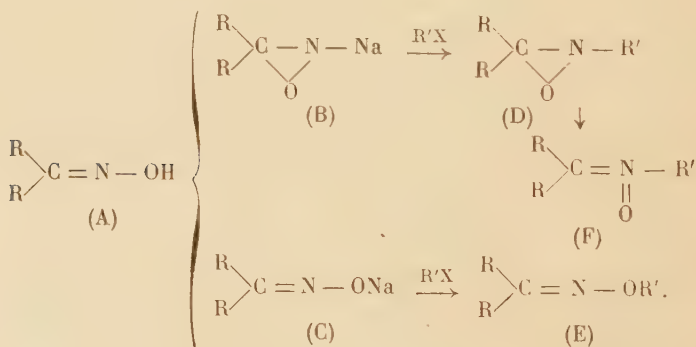
(¹) SEMPER et LICHTENSTADT, *Ber. d. chem. Gesells.*, **51** (1918), 928.

(²) BRADY et METHA, *J. Chem. Soc. London*, **125** (1924), 2298.

(³) SCHEIBER, *Ber. d. chem. Gesells.*, **44** (1911), 761.

(⁴) M^{lle} A. WOHL, *Bull. Soc. chim.* [5], **2** (1935), 2163.

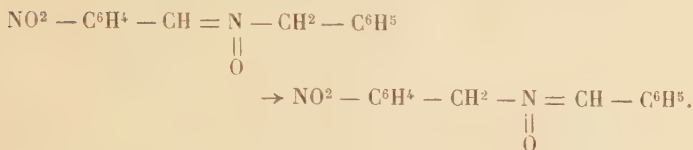
que ces substances, en solution, se trouvent sous les deux formes oxime et iso-oxime. Lorsque l'on traite une oxime de formule (A) par un halogénure d'alcoyle en présence d'alcoolate de sodium, on obtient souvent un mélange de deux dérivés alcoylés dont l'un est substitué à l'oxygène et l'autre à l'azote. Selon M^{me} Ramart, pour expliquer la formation de ces substances, on doit admettre que la solution du dérivé sodé contient un mélange de deux formes (B) et (C), lesquelles conduisent respectivement aux alcoyl-oximes (D) et (E). Le composé (D) pouvant s'isomériser et donner le corps (F) :



De plus, Behrend ⁽¹⁾ a constaté le premier que, lorsque le radical R' est de la forme — CH².Ar, une autre isomérisation peut se produire. Elle consiste en une migration d'un atome d'hydrogène accompagnée d'un déplacement de la double liaison carbone-azote. C'est ainsi que le dérivé N-benzylé de la paranitrobenzaldoxime se transpose, dans certaines conditions, en dérivé N-paranitrobenzylé de la benzaldoxime ⁽²⁾ :

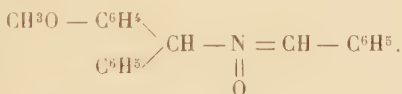
⁽¹⁾ BEHREND et KÖNIG, *Liebig's Ann.*, 263 (1891), 203; BEHREND et KÖNIG, *Liebig's Ann.*, 263 (1891), 355; BEHREND, *Liebig's Ann.*, 265 (1891), 238.

⁽²⁾ Contrairement aux idées actuelles, Behrend attribue à ces N alcoyl-oximes des formules à oxygène pontal.



Le mécanisme de cette curieuse transposition n'a pas été élucidé. D'après Behrend, elle serait provoquée par l'éthylate de sodium et devrait être classée dans les phénomènes d'ordre catalytique.

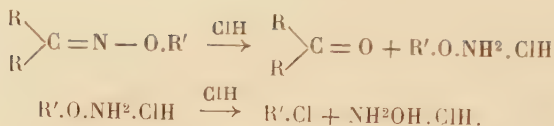
J'ai entrepris l'étude chimique et spectrale des dérivés benzylés des oximes qui ont été décrites dans le précédent chapitre. J'ai constaté, au cours de cette étude, que la benzylation des sels de sodium des méthoxybenzophénone-oximes conduit à un mélange de dérivés O- et N-benzylés. En outre, les dérivés N-benzylés ont subi, dès leur formation, la transposition indiquée par Behrend et ils possèdent la constitution suivante :



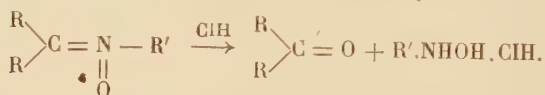
Ces dérivés N-substitués sont donc en réalité des dérivés N-méthoxybenzhydrylés de la benzaldoxime.

En dehors de cette transformation intramoléculaire que je viens de citer et qui était déjà connue, les dérivés de substitution des oximes sont susceptibles de subir des isomérisations non encore signalées.

On sait que l'hydrolyse acide des alcoyl-oximes dans lesquelles le radical substituant est lié au reste de la molécule par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène provoque la régénération, d'une part de la cétone (ou aldéhyde) initiale et, d'autre part, du sel de l'O-alcoyl-hydroxylamine. Lorsque l'on opère avec ClH sans prendre de précautions spéciales, ce dernier corps est, à son tour, scindé en $\text{NH}^2\text{OH} \cdot \text{ClH}$ et en chlorure d'alcoyle. L'hydrolyse s'effectue donc en les deux stades :



Par contre, pour les N-alcoyl-oximes, l'hydrolyse s'arrête au premier stade, les produits finaux étant la cétone (ou aldéhyde) et le sel d'une N-alcoyl-hydroxylamine.

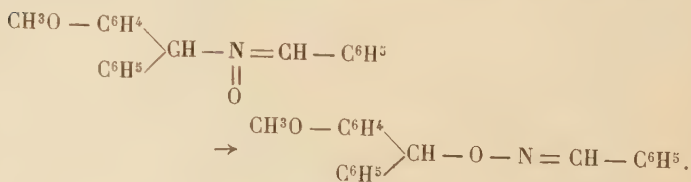


L'hydrolyse d'une alcoyl-oxime devrait donc permettre de déterminer, d'une part la position de la double liaison carbonate-azote et, d'autre part, le mode de liaison du radical alcoyle.

Beckmann, le premier, appliqua cette réaction à l'étude des dérivés des oximes.

J'ai pu observer, dans tous les cas que j'ai étudiés, que l'hydrolyse des N-alcoyl-oximes est précédée par une transposition intramoléculaire de ces dérivés N-substitués en dérivés O-substitués et conduit finalement à la formation de chlorhydrate d'hydroxylamine : $\text{NH}^2\text{OH} \cdot \text{ClH}$. Par conséquent, on ne peut se baser uniquement sur la formation d'hydroxylamine non substituée pour affirmer que l'on a affaire à une O-alcoyl-oxime.

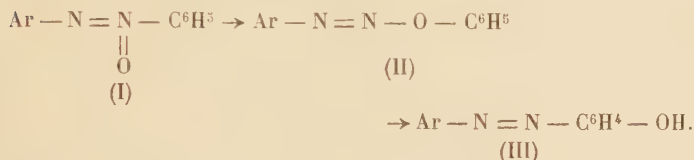
Cette transposition des N-alcoyl-oximes en O-alcoyl-oximes, sous l'action de l'acide chlorhydrique, peut être représentée par le schéma suivant :



L'atome d'oxygène s'intercale sur la chaîne principale entre un carbone et l'azote, lequel de pentavalent devient

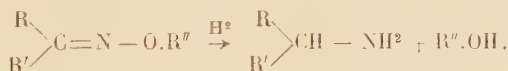
trivalent. A ma connaissance, une transposition de ce genre n'a pas été signalée jusqu'ici.

La transposition des composés azoxyques (I) en composés oxy-azoïques (III) (Transposition de Wallach) pourrait, semble-t-il, s'expliquer aisément en admettant la formation intermédiaire du composé (II) ayant une structure voisine de celle des oximes O-substituées :

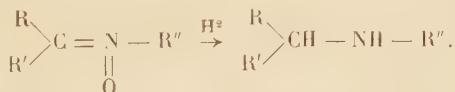


La réduction des alcoyl-oximes, à l'aide du sodium et de l'alcool absolu, donne également des renseignements précieux sur leur constitution.

De même que les oximes, les O-alcoyl-oximes donnent, par réduction, des amines primaires ; il y a coupure de la molécule entre l'atome d'azote et l'atome d'oxygène ; le radical substituant est éliminé avec l'oxygène et l'on retrouve à côté de l'amine l'alcool $\text{R}''\text{OH}$:



Les N-alcoyl-oximes conduisent, dans les mêmes conditions, à des amines secondaires sans changement du squelette carboné.



J'ai utilisé ce procédé d'identification dans un certain nombre de cas.

*

* *

Les méthodes dont je me suis servi pour la préparation des benzyl-oximes sont les suivantes : 1° action du chlo-

rure de benzyle sur les oximes en présence d'éthylate de sodium ; 2° condensation de l'O-benzylhydroxylamine avec les cétones ; 3° condensation de l'O-benzylhydroxylamine avec les cétimines.

Je rappellerai ici brièvement chacune de ces méthodes.

1. Benzylation des oximes à l'aide du chlorure de benzyle en présence d'alcoolate de sodium.

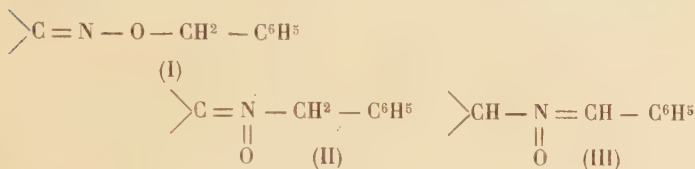
C'est le procédé d'alcoylation des oximes le plus anciennement connu et le plus étudié.

On prépare d'abord l'alcoolate de sodium (1 mol. 1/4 à 1 mol. 1/2 suivant les cas) en faisant agir le métal soigneusement décapé sur dix fois son poids d'alcool absolu. Dès que le sodium a disparu, on ajoute l'oxime (1 mol.) et l'on chauffe au bain-marie jusqu'à dissolution complète. Ensuite, on fait tomber, à l'aide d'une ampoule à robinet, l'halogénure en quantité correspondante au sodium mis en œuvre. La réaction est terminée par chauffage au bain-marie. Le contenu du ballon est ensuite repris par de l'eau. On chasse l'alcool au bain-marie et l'on extrait les produits organiques à l'éther. L'éther étant chassé, on fait cristalliser les dérivés alcoylés dans un solvant convenable. Lorsque la benzyl-oxime cristallise difficilement, on a avantage à éliminer au préalable l'oxyde de benzyle et d'éthyle (qui se fait toujours en quantité appréciable) par distillation sous une pression aussi basse que possible. On arrête la distillation dès que tout l'éther-oxyde est séparé.

Le rendement en dérivé benzylé est assez faible, car, en dehors de la réaction secondaire qui vient d'être signalée, il se fait des résinifications parfois très importantes.

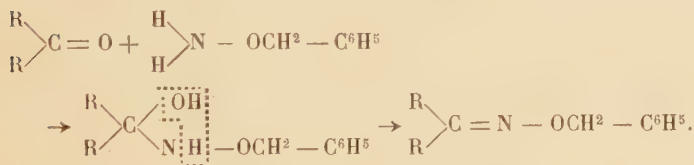
Par cette méthode, on obtient toujours un mélange d'isomères dont la nature et le nombre dépendent de la structure de l'oxime. D'une manière générale, on obtient deux produits alcoylés, dont l'un est substitué à l'oxygène (I) et l'autre à l'azote (II). Lorsque le radical substituant possède

un groupe méthylénique, ce qui est le cas pour $\text{C}^6\text{H}^5.\text{CH}^2 -$, le N-éther normal peut être totalement ou partiellement transformé en un N-éther isomère (III) résultant d'une migration d'un hydrogène avec déplacement d'une double liaison :



2. Condensation de l'O-benzylhydroxylamine $\text{C}^6\text{H}^5.\text{CH}^2.\text{O}.\text{NH}^2$ avec les cétones.

La benzylhydroxylamine se condense avec les cétones en donnant naissance à des O-benzyl-oximes. On admet généralement que l'hydroxylamine substituée donne d'abord, avec la cétone, un produit d'addition (hydroxylamino-alcool), lequel perd H^2O :



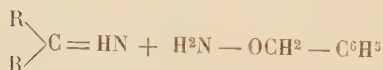
Pour effectuer cette réaction, on chauffe au bain-marie un mélange équimoléculaire d'O-benzyl-hydroxylamine et de cétone à transformer. Peu à peu, on voit apparaître des gouttelettes d'eau. Le temps de chauffage nécessaire pour effectuer la réaction varie d'un cas à l'autre. Lorsque la réaction est terminée, on reprend le contenu du ballon par de l'éther. La solution étherée est séchée sur du sulfate de sodium. On chasse l'éther et l'on fait cristalliser le résidu dans un solvant approprié.

On obtient par cette méthode les O-benzyl-oximes avec un excellent rendement et à l'état de très grande pureté.

Malheureusement, je n'ai pas pu obtenir les N-benzyl-oximes par le même procédé. On sait, en effet, que la N-benzylhydroxylamine réagit rarement avec les cétones pour donner des N-benzyl-oximes ⁽¹⁾.

3. Condensation de l'O-benzylhydroxylamine C⁶H⁵.CH².O.NH² avec les cétimines.

Cette réaction, qui a été utilisée par M^{me} Ramart-Lucas et M. Hoch (*expériences inédites*), n'a pas encore été appliquée d'une façon courante à la préparation des benzyl-oximes.



On chauffe au bain-marie un mélange équimoléculaire de cétimine et d'hydroxylamine. La formation de l'O-benzyl-oxime s'accompagne d'un dégagement d'ammoniac. De même que l'hydroxylamine non substituée, l'O-benzylhydroxylamine réagit plus facilement avec les cétimines qu'avec les cétones. La réaction a lieu déjà à la température ordinaire.

Il semble assez logique d'admettre ici encore la formation d'un produit d'addition intermédiaire, lequel, par perte d'ammoniac, conduirait à l'alcoyl-oxime.

Étant donnée la grande réactivité des cétimines, on pouvait espérer arriver à les condenser avec la N-benzylhydroxylamine. Les essais faits avec l'imine de l'orthomé-

(¹) J. SCHEIBER et H. WOLF, *Liebig's Ann.*, 357 (1907), 25-39; J. SCHEIBER, *Liebig's Ann.*, 362 (1908), 54-64; J. SCHEIBER et P. BRANDT, *Liebig's Ann.*, 362 (1908), 64-77.

thoxybenzophénone n'ont donné, contrairement à mon attente, que des résultats négatifs.

L'O-benzylhydroxylamine a été préparée par hydrolyse chlorhydrique de l'O-benzylacétoxime et par décomposition du chlorhydrate obtenu, au moyen du carbonate de sodium. Cette méthode qui donne de bons rendements a été découverte par Janny ⁽¹⁾, puis améliorée par Behrend et Leuchs ⁽²⁾.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. — Condensation de l'o-méthoxybenzophénone oxime avec le chlorure de benzyle en présence d'éthylate de sodium.

En suivant le mode opératoire décrit dans la partie générale, on fait réagir une molécule d'o-méthoxybenzophénone-oxime (soit 250 g.) sur une molécule et demie d'éthylate de sodium, préparé à partir de 38 g. de sodium et 380 g. d'alcool absolu, et sur une molécule et demie de chlorure de benzyle (soit 208 g.).

La solution étherée, contenant les produits organiques, laisse déposer des cristaux qui, après plusieurs lavages à l'éther bouillant, fondent vers 158°. Pour la purification définitive, on dissout le produit dans du chloroforme et l'on ajoute de l'éther jusqu'à commencement de la précipitation. Le produit ainsi obtenu est blanc et il fond à 158°5-159°5 au bloc Maquenne. Il est excessivement soluble dans le chloroforme, moins soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'éther et l'éther de pétrole.

Analyses. — Azote (Dumas). — Poids de substance : 0,4021. Volume d'azote, 15 cm³ g à 20°. Pression, 749,6 à 18°. Calculé pour C²¹H¹⁹O²N : N o/o : 4,41. Trouvé : 4,42.

(1) JANNY, *Ber. d. chem. Gesells.*, **16** (1883), 175.

(2) BEHREND et LEUCHS, *Liebig's Ann.*, 257 (1890), 206.

Carbone-hydrogène. — Poids de substance : 0,1693. Poids de CO_2 , 0,4909 ; poids de H_2O , 0,0943. Calculé pour $\text{C}^{21}\text{H}^{19}\text{O}^2\text{N}$: C o/o : 79,49 ; H o/o : 5,99. Trouvé : C o/o : 79,08 ; H o/o : 6,19.

Lorsque la solution étherée initiale est bien débarrassée du produit fondant à $158^{\circ}5$ - $159^{\circ}5$, on la concentre et l'on ajoute au résidu son volume d'éther de pétrole. On peut également chasser tout l'éther et dissoudre l'huile dans de l'alcool à 95° . Dans les deux cas, on obtient un second dépôt de cristaux que l'on purifie par cristallisation dans l'alcool ou dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Le nouveau produit fond à 78° (au bain de mercure) et se distingue du précédent par sa grande solubilité dans tous les solvants usuels et, en particulier, dans l'éther. On en obtient une quantité 5 à 6 fois plus importante que du produit fondant à $158^{\circ}5$ - $159^{\circ}5$.

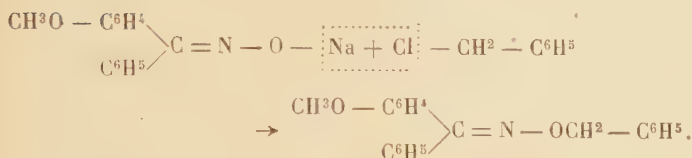
D'après son analyse, le corps fondant à 78° est isomère de celui qui fond à $158^{\circ}5$ - $159^{\circ}5$.

Analyses. — *Azote* (Dumas). — Poids de substance : 0,3890. Volume d'azote, 16 cm^3 à 23° . Pression, 759,8 à 22° . Calculé pour $\text{C}^{21}\text{H}^{19}\text{O}^2\text{N}$: N o/o : 4,41. Trouvé : 4,62.

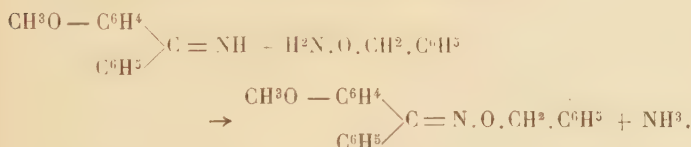
Carbone-hydrogène. — Poids de substance : 0,1676. Poids de CO_2 , 0,4869 ; poids de H_2O , 0,0921. Calculé pour $\text{C}^{21}\text{H}^{19}\text{O}^2\text{N}$: C o/o : 79,49 ; H o/o : 5,99. Trouvé : C o/o : 79,23 ; H o/o : 6,10.

Identification et étude chimique des produits isomères.

A. *Synthèse du produit $\text{C}^{21}\text{H}^{19}\text{O}^2\text{N}$ fondant à 78° .* — Les mesures d'absorption effectuées sur ce produit m'ont fait supposer qu'il s'agissait d'un dérivé substitué à l'oxygène (voir la quatrième partie) et qu'il devait, par conséquent, avoir la constitution du dérivé O-benzylé de l'orthométhoxybenzophénone-oxime résultant de la combinaison de l'oxime sodée avec le chlorure de benzyle :



La constitution de cette substance a été confirmée par sa synthèse, effectuée en condensant l'imine de l'orthométhoxybenzophénone avec l'O-benzylhydroxylamine :



Au chauffe au bain-marie, pendant 2 heures, un mélange de 21 g. de cétimine et de 13 g. d'O-benzylhydroxylamine. Après refroidissement le produit brut est dissous dans l'éther et lavé avec ClH très dilué, puis avec CO^3Na^2 à 10 o/o. On sèche la solution sur du sulfate de sodium et l'on chasse l'éther. Le résidu de l'évaporation, dissous dans l'alcool, abandonne 20 g. d'un produit cristallin fondant à 78° et qui est identique à la substance obtenue par l'action du chlorure de benzyle sur le sel de sodium de l'oxime. Lorsque l'on mélange les deux produits on n'observe aucun abaissement du point de fusion. Il s'agit donc bien du dérivé O-benzylé de l'orthométhoxybenzophénone-oxime.

B. Identification et étude chimique du produit $\text{C}^{21}\text{H}^{19}\text{O}^2\text{N}$ fondant à 158°5-159°5.

1° Hydrolyse chlorhydrique.

On chauffe au bain-marie pendant 3 heures, en présence d'un grand excès d'acide chlorhydrique aqueux à 12 o/o, 21 g. d'alcoyl-oxime fondant à 158°5-159°5. Le produit se liquéfie très rapidement et se dépose au fond du ballon sous

forme d'une huile épaisse. On agite très énergiquement afin d'assurer un bon contact entre l'acide et la substance à transformer. Lorsque la quantité d'huile ne varie plus d'une façon appréciable, on laisse refroidir, on décante l'huile et l'on épuise la solution chlorhydrique à l'éther. La solution étherée, à laquelle on joint l'huile, est lavée au carbonate de sodium, puis décantée.

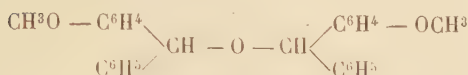
La solution aqueuse alcaline, acidifiée par l'acide sulfurique, ne donne aucun trouble et ne laisse aucun résidu après une extraction à l'éther ; il ne se fait donc pas de produit-acide.

La solution étherée est séchée sur SO^4Na^2 . Après avoir filtré, on chasse l'éther et l'on obtient une huile épaisse qui sent fortement l'amande amère. On la soumet à un entraînement à la vapeur d'eau.

La partie entraînable pèse environ 4 g. Elle est constituée exclusivement par de l'aldéhyde benzoïque que l'on identifie par l'intermédiaire de sa semicarbazone et de sa phénylhydrazone, qui fondent respectivement à 230° et à 155° . On n'observe aucun abaissement des points de fusion avec les produits préparés directement.

La fraction non entraînable par la vapeur d'eau est extraite à l'éther. La solution étherée séchée sur SO^4Na^2 est versée dans un cristalliseur et abandonnée à l'évaporation. Au bout de quelque temps on voit apparaître des cristaux que l'on sépare par essorage et qu'on lave avec de l'éther de pétrole. Le produit brut, ainsi obtenu, fond assez mal entre 80° et 85° . Des cristallisations fractionnées dans l'alcool à 95° ont montré qu'il n'était pas homogène et que l'on avait affaire à un mélange de deux corps, fondant l'un à 136° et l'autre à 85° .

La première substance, la moins soluble dans l'éther et dans l'alcool, cristallise d'abord et peut facilement être obtenue à l'état pur. L'analyse lui assigne la composition $\text{C}^{28}\text{H}^{26}\text{O}^3$ qui correspond à celle de l'éther-oxyde :



provenant de la déshydratation de deux molécules d'orthométhoxybenzhydrol.

Analyse. — Poids de substance : 0,1483. Poids de CO_2 : 0,4481. Poids de H_2O : 0,0855. Calculé pour $\text{C}^{28}\text{H}^{26}\text{O}^3$: C o/o : 81,95 ; H o/o : 6,34. Trouvé : C o/o : 82,40 ; H o/o : 6,40.

Synthèse de l'oxyde de l'orthométhoxybenzhydryle. — Afin d'identifier cette substance, j'ai réalisé la synthèse de l'oxyde de l'orthométhoxybenzhydryle par chauffage de l'orthométhoxybenzhydrol. L'orthométhoxybenzhydrol a lui-même été obtenu par l'action du bromure de phénylmagnésium sur l'aldéhyde orthométhoxybenzoïque dans les conditions décrites par Stoermer et Fréderici (1). On chauffe l'alcool brut dans un ballon à distiller sous 23 mm. de pression. Après avoir séparé une fraction de tête composée d'eau et de diphényle, on élève la température de chauffage. L'éther-oxyde bout très mal, de 220° à 300°, en entraînant avec lui d'autres produits de décomposition, mais on le purifie aisément par cristallisation dans l'alcool. Il fond à 136°-137°.

Analyse. — Poids de substance : 0,1525. Poids de CO_2 : 0,4595. Poids de H_2O : 0,0873. Calculé pour $\text{C}^{28}\text{H}^{26}\text{O}^3$: C o/o : 81,95 ; H o/o : 6,34. Trouvé : C o/o : 82,17 ; H o/o : 6,36.

Intimement mélangés, le produit de synthèse et le produit d'hydrolyse ne donnent aucun abaissement du point de fusion.

Étude du produit neutre fondant à 85°. — Le produit neutre non entraînable à la vapeur d'eau fondant à 85° est plus soluble dans les solvants organiques que l'éther-oxyde auquel il est mélangé, et se purifie moins aisément. Il faut un grand nombre de cristallisations, dans l'alcool ou dans

(1) STORMER et FREDERICI, *Ber. d. chem. Gesells.*, 41 (1908), 332.

un mélange d'éther et d'éther de pétrole, pour atteindre la pureté optique.

Sa composition centésimale est la même que celle du produit initial fondant à 158°5-159°5.

Analyses. — *Azote* (Dumas). — Poids de substance : 0,2143. Volume d'azote, 8 cm³ 3 à 21°. Pression, 757,7 à 22°. Calculé pour C²¹H¹⁹O²N : N o/o : 4,41. Trouve : 4,36.

Carbone-hydrogène. — Poids de substance : 0,1513. Poids de CO² : 0,4429 ; poids de H²O : 0,0842. Calculé pour C²¹H¹⁹O²N : C o/o : 79,49 ; H o/o : 5,99. Trouvé : C o/o 79,83 ; H o/o : 6,18.

Étude des produits basiques. — Les eaux-mères chlorhydriques contenant la base sont évaporées au bain-marie jusqu'à ce qu'il ne reste plus qu'environ 5 cm³ de liquide. On place ensuite la capsule dans le vide sulfurique, afin de terminer l'évaporation à la température ordinaire. On obtient, de cette manière, environ 2 g. 5 d'un résidu solide qui se présente sous l'aspect de grands cristaux transparents insolubles dans les solvants anhydres et fondant vers 150° au bloc Maquenne (point de fusion instantané).

L'identité de la base obtenue avec NH²OH est établie par sa transformation en oximes de l'acétophénone et de l'o-méthoxybenzophénone. Avec l'acétophénone, en présence d'acétate de sodium et en milieu hydroalcoolique, on obtient l'oxime de l'acétophénone fondant à 61°. Dans les mêmes conditions, l'imine de l'o-méthoxybenzophénone donne, avec un rendement quantitatif, l'oxime fondant à 128°-130°. On observe les mêmes points de fusion quand on mélange ces produits avec les oximes que j'ai préparées par ailleurs. La condensation avec l'imine étant pratiquement quantitative j'ai pu conclure, d'après la quantité d'o-méthoxybenzophénone-oxime obtenue, que la fraction basique est constituée exclusivement par de l'hydroxylamine non substituée.

En résumé, à partir de 21 g. de produit C²¹H¹⁹O²N F. : 158°5-159°5, fourni par la benzylation du sel de sodium de l'o-méthoxybenzophénone-oxime, j'ai obtenu environ

2 g. 5 de chlorhydrate d'hydroxylamine, 4 g. de benzaldéhyde et 8 g. d'oxyde de l'*o*-méthoxybenzhydryle. Le rendement de l'hydrolyse est, par conséquent, de l'ordre de 60 o/o de la théorie. La partie ayant échappé à l'hydrolyse se présente sous forme d'une substance isomère du produit initial et fondant à 85°.

J'ai répété cette expérience un grand nombre de fois en variant, d'une part, la concentration de l'acide (de 12 jusqu'à 18 o/o) et, d'autre part, la durée du chauffage (de 30 minutes à 5 heures). Les produits obtenus étaient toujours les mêmes, seuls les rendements variaient d'une hydrolyse à l'autre ⁽¹⁾.

Il faut en conclure que l'action de l'acide chlorhydrique sur le produit $C^{21}H^{19}O^2N$, fondant à 158°5-159°5, ne se manifeste pas uniquement par une coupure hydrolytique, mais provoque en même temps une transposition intramoléculaire.

Interprétation des résultats. — Les mesures d'absorption dans l'ultra-violet ont montré qu'au produit fondant à 158°5-159°5 correspond la constitution d'une N-alcoyl-oxime, notamment celle de la N-(orthométhoxybenzhydryl)-benzaldoxime (I) (voir la quatrième partie). Or, d'après ce qui a été dit au commencement de ce chapitre, les dérivés N-substitués donnent à l'hydrolyse des N-alcoylhydroxylamines. Aucune exception à cette règle n'ayant jamais été signalée, j'ai été conduit à admettre que les produits de coupure dérivent non pas de la matière première mais de son produit de transposition fondant à 85°. Ce dernier corps aurait, par conséquent, la constitution de l'O-(orthométhoxybenzhydryl)-benzaldoxime (II) :

(1) Les proportions relatives de produits de coupure sont toujours les mêmes. Ces substances se formant aux dépens du produit de transposition, ce dernier s'obtient en quantité d'autant plus petite que l'hydrolyse est plus complète.

glace et de sel et contenant un peu d'acide chlorhydrique pour retenir les bases éventuellement entraînées.

Le résidu de cette première distillation est soigneusement épuisé à l'éther. On verse la solution éthérée dans de l'acide chlorhydrique en agitant énergiquement. La liqueur se sépare en deux couches : la solution éthérée contenant les produits neutres et la solution aqueuse dans laquelle se trouve la base à l'état de chlorhydrate.

On distille à nouveau, d'autre part, le contenu du ballon récepteur qui renferme une petite quantité de base entraînée lors de la première distillation, et l'on joint le résidu à la solution chlorhydrique précédente.

Au bout de quelques heures, le chlorhydrate de l'amine (peu soluble dans ClH dilué) précipite sous forme de cristaux blancs qui fondent en se décomposant entre 110° et 160°. Le point de fusion instantané semble être situé vers 150°-155°. Le rendement en amine est de 96 o/o de la théorie.

Dans la solution éthérée on ne trouve que des traces du produit initial.

J'ai identifié l'amine obtenue par l'intermédiaire de son dérivé acétylé. Ce dérivé a été préparé par l'action de l'anhydride acétique sur la base préalablement libérée à l'aide d'une solution de soude à 25 o/o.

Le dérivé acétylé se présente sous forme d'un produit cristallin blanc, qui, après cristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, fond à 121°.

Analyse du dérivé acétylé (Dumas). — Poids de substance : 0,2984. Volume d'azote, 10 cm³ 8 à 21°. Pression, 757,4 à 23°. Calculé pour C²³H²³O²N : N o/o : 4,06. Trouvé : 4,07.

D'après cette analyse, la base obtenue est constituée par l'amine secondaire :



Le fait que la réduction de l'isomère fondant à 158°5-159°5 s'effectue sans aucune coupure et conduit, avec un rendement théorique, à une amine secondaire, ne laisse, semble-t-il, subsister aucun doute sur sa constitution. L'atome d'oxygène lié à l'azote doit se trouver en dehors de la chaîne principale, on a donc affaire à une N-alcoyl-oxime.

Réduction par le sodium et l'alcool absolu du corps fondant à 85°, obtenu par l'action de ClH sur le produit isomère fondant à 158°5-159°5.

La technique employée est celle qui a été suivie pour la réduction de l'isomère fondant à 158°5-159°5.

On dissout 1 g. 5 de produit dans 16 cm³ d'alcool absolu et l'on ajoute à la solution 2 g. 6 de sodium. Lorsque la réduction est terminée, on reprend le contenu du ballon par de l'eau et l'on chasse l'alcool au bain-marie, en prenant les mêmes précautions que précédemment.

La liqueur alcaline est acidifiée par ClH et épuisée à l'éther. On obtient ainsi deux couches ; la couche éthérée qui contient les produits neutres, et la couche aqueuse dans laquelle se trouve l'amine à l'état de chlorhydrate.

La solution éthérée est séchée sur du sulfate de sodium. On chasse l'éther et l'on a ainsi environ 1 g. d'un résidu que l'on fait cristalliser dans l'alcool. Les cristaux obtenus fondent à 136° et sont constitués par l'oxyde de l'orthométhoxybenzhydryle ; le mélange intime de ce corps avec l'oxyde de l'orthométhoxybenzhydryle synthétique fond au même point.

Les eaux-mères chlorhydriques, neutralisées par la soude, sont épuisées à l'éther. On sèche la solution à l'aide de SO⁴Na². L'éther chassé, il reste une petite quantité d'huile à odeur basique très désagréable. La base a été obtenue en quantité trop faible pour qu'on puisse la distiller. J'ai vérifié son identité en préparant un dérivé solide. Après

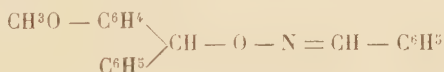
avoir dissous le produit dans un petit volume d'éther anhydre, j'ai ajouté à la solution limpide quelques gouttes d'isocyanate de phényle. La fiole a été soigneusement bouchée et laissée en repos. Au bout d'un certain temps, on trouve des cristaux qui se sont formés sur les parois de la fiole. Ces cristaux, essorés et rincés à plusieurs reprises à l'éther, fondent vers 160°. Le dérivé obtenu s'est montré identique à la N-phényl-N'-benzyl-urée fondant à 167°, que j'avais préparée directement par condensation de l'isocyanate de phényle avec la benzylamine.

La fraction basique était, par conséquent, constituée par la benzylamine.

Ainsi, contrairement à ce qui s'était passé avec l'isomère fondant à 158°5-159°5, la réduction du produit fondant à 85° s'accompagne d'une coupure avec formation d'une amine primaire et d'un éther-oxyde.

D'après ce résultat, on doit admettre que dans l'isomère fondant à 85°, l'atome d'oxygène fait partie de la chaîne fondamentale, et se trouve intercalé entre l'atome d'azote et le radical orthoanisylphénylméthyle.

Ce dérivé O-substitué a donc bien la constitution de l'O-(orthométhoxybenzhydryl)-benzaldoxime :



qui lui avait été assignée par l'hydrolyse. Cette structure a d'ailleurs été confirmée par les mesures d'absorption (voir la quatrième partie).

*
* *

En résumé, j'ai obtenu trois produits isomères dérivant de l'orthométhoxybenzophénone-oxime.

Les arguments chimiques et spectraux m'ont conduit à

dant 5 heures. Ensuite on reprend le contenu du ballon par de l'eau, on chasse l'alcool et l'on épuise à l'éther. La solution éthérée, rapidement séchée sur du sulfate de sodium, est filtrée et évaporée à l'air dans un cristalliseur ; des cristaux apparaissent au bout de quelques heures. On obtient ainsi environ 2 g. 5 d'un produit fondant à 110° à l'état brut. On le purifie dans l'éther bouillant dans lequel il est assez peu soluble (pour dissoudre 2 g. 5 de produit, il faut environ 250 cm³ d'éther bouillant). Après cristallisation, on a de beaux cristaux blancs qui fondent à 113° - 115° et qui sont très solubles dans le chloroforme et le benzène, peu solubles dans l'éther et l'alcool, insolubles dans l'éther de pétrole.

Micro-analyse (Dumas). — Poids de substance en milligrammes : 5,060. Volume d'azote, 0 cm³ 199 (chiffre corrigé). Pression, 745 mm. à 18° . Calculé pour C²¹H¹⁹O²N : N o/o : 4,41. Trouvé : 4,58.

Les huiles-mères, ne laissant plus déposer de produits solides, sont soumises à une distillation sous une pression inférieure à 1 mm. On recueille d'abord une fraction de tête contenant de l'oxyde de benzyle et d'éthyle et de l'oxime initiale. Le produit benzylé distille ensuite entre 210° et 230° en laissant une résine importante.

La fraction supérieure rectifiée donne 14 g. d'un produit distillant assez mal, entre 214° et 220° . C'est une huile jaunâtre très visqueuse que l'on ne parvient pas à faire cristalliser.

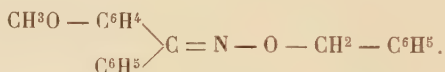
Analyse (Dumas). — Poids de substance : 0,3637 Volume d'azote, 14 cm³ 6 à 19° . Pression, 762,8 à 19° . Calculé pour C²¹H¹⁹O²N : N o/o : 4,41. Trouvé : 4,59.

Par conséquent, de même que dans la série ortho, on obtient ici encore deux produits isomères présentant la composition centésimale du dérivé benzylé C²¹H¹⁹O²N.

Identification et étude chimique des produits isomères.

A. — Synthèse du produit $C^{21}H^{19}O^2N$ liquide.

L'étude de l'absorption de ce corps m'a fait penser qu'il s'agissait d'un O-éther, notamment du dérivé O-benzylé de la métaméthoxybenzophénone-oxime (voir la quatrième partie) :



Cette structure a été définitivement confirmée par la synthèse qui consistait à condenser la *m*-méthoxybenzophénone avec l'O-benzylhydroxylamine.

On chauffe pendant 18 heures, au bain-marie bouillant, 6 g. d'O-benzylhydroxylamine et 10 g. de *m*-méthoxybenzophénone. On voit bientôt apparaître de petites gouttelettes d'eau qui indiquent le commencement de la réaction. Lorsque le trouble n'augmente plus d'une façon sensible, on arrête le chauffage, on reprend le contenu du ballon par de l'eau et l'on épuise à l'éther. La solution étherée est séchée sur SO^4Na^2 . On chasse l'éther au bain-marie et l'on soumet le résidu à une distillation fractionnée dans un vide inférieur à 1/2 mm.

On sépare successivement :

1° Un produit de tête, bouillant de 60° à 140°, contenant $C^6H^5.CH^2.O.NH^2$ n'ayant pas réagi.

2° Une fraction intermédiaire passant de 140° à 200° et comprenant la cétone initiale mélangée à des produits de décomposition et à de petites quantités de dérivé benzylé.

3° Une huile jaunâtre distillant entre 205°-225°.

Par rectification de la troisième fraction, j'ai recueilli, après une portion de tête très peu abondante passant de 205° à 212°, 4 g. d'un liquide bouillant de 214° à 216°.

Analyses. — *Azote* (Dumas). — Poids de substance : 0,4999. Volume d'azote, 20 cm³ 4 à 20°. Pression, 757,6 à 22°. Calculé pour C²¹H¹⁹O²N : N 0/0 : 4,41. Trouvé : 4,61.

Carbone-hydrogène. — Poids de substance : 0,1178. Poids de CO², 0,3393 ; poids de H²O, 0,0636. Calculé pour C²¹H¹⁹O²N : C 0/0 : 79,49 ; H 0/0 : 5,99. Trouvé : C 0/0 : 78,55 ; H 0/0 : 5,99.

B. — *Action de ClH sur le produit C²¹H¹⁹O²N fondant à 113°-115°.*

On chauffe au bain-marie pendant 5 heures, en agitant, énergiquement, 5 g. de produit en présence d'un grand excès de ClH aqueux au tiers. Les cristaux se liquéfient peu à peu ; au bout de 10 minutes, toute la substance se dépose au fond du ballon sous forme d'une huile jaune. On laisse refroidir et l'on épuise la solution chlorhydrique à l'éther.

La solution éthérée ainsi obtenue ne contient que des produits neutres.

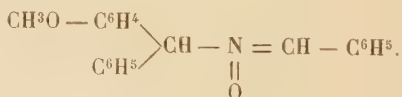
L'éther chassé, on soumet le résidu à un entraînement à la vapeur d'eau. La partie entraînable est constituée par 1 g. 2 d'une huile jaunâtre, présentant une forte odeur d'amande amère. L'identité de cette huile avec le benzaldéhyde est établie par sa transformation en semicarbazone fondant à 230° et dont le point de fusion n'est pas abaissé quand on la mélange intimement avec la semicarbazone du benzaldéhyde préparée par ailleurs. La fraction non entraînable à la vapeur d'eau est constituée par une huile jaune qu'il m'a été impossible de faire cristalliser. La distillation de cette huile, effectuée sous pression très réduite, s'accompagnant d'une décomposition et d'une résinification importantes, j'ai dû renoncer à en déterminer la constitution.

Les eaux-mères chlorhydriques sont versées dans une capsule de porcelaine et soumises à une évaporation lente au bain-marie. Lorsqu'il ne reste plus que fort peu de liquide,

on laisse revenir à la température ambiante. Le chlorhydrate de la base formée au cours de l'hydrolyse cristallise sous forme de grandes aiguilles transparentes fondant aux environs de 150° lorsqu'on les projette sur un bloc Maquenne. Les 0 g. 8 de sel ainsi obtenu sont constitués par du chlorhydrate d'hydroxylamine. Ils donnent, en effet, avec l'*o*-méthoxybenzophénone l'oxime de cette cétone fondant vers 140° et avec l'acétophénone une oxime qui fond à 61° . Les points de fusion des mélanges faits avec les produits correspondants, préparés par ailleurs, ne sont pas abaissés.

Par conséquent, le comportement de l'acide chlorhydrique vis-à-vis du produit fondant à 113° - 115° de la série méta est identique à celui qui a été observé vis-à-vis du produit fondant à $158^{\circ}5$ - $159^{\circ}5$ de la série ortho. Dans les deux cas on observe la formation de benzaldéhyde et de NH^2OH .

Les spectres d'absorption des deux substances sont d'ailleurs, à très peu de chose près, identiques et ne permettent pas d'envisager une différence de structure (voir la quatrième partie). Le produit fondant à 113° - 115° , obtenu par l'action du chlorure de benzyle sur le sel de sodium de la *m*-méthoxybenzophénone-oxime a, par conséquent, la constitution :



Ici encore, la présence de l'hydroxylamine libre doit être expliquée par une transposition intramoléculaire du produit initial en un dérivé O-substitué, plus aisément hydrolysable. Malheureusement, ce dernier n'a pas pu être isolé pour des raisons d'ordre technique.

III. — Condensation de la *p* méthoxybenzophénone-oxime
avec le chlorure de benzyle
en présence d'éthylate de sodium.

Cette réaction avait été déjà réalisée par Schäfer ⁽¹⁾ et lui avait permis d'isoler le dérivé O-benzylé de la *p*-méthoxybenzophénone-oxime sous ses deux formes stéréochimiques, fondant respectivement à 74° et à 59°-60°5.

En opérant comme précédemment, j'ai obtenu, à côté des deux produits O-substitués décrits par Schäfer, un dérivé N-substitué fondant à 168°. Ce dernier corps, qui constitue environ 15 o/o du rendement total en dérivés benzylés, n'avait pas été signalé par l'auteur allemand.

On ajoute 170 g. de *p*-méthoxybenzophénone-oxime dans de l'éthylate de sodium (22 g. de sodium pour 220 g. d'alcool absolu). On chauffe une demi-heure au bain-marie, et l'on obtient une solution homogène d'aspect jaunâtre. On introduit ensuite 121 g. de chlorure de benzyle et l'on chauffe au bain-marie pendant 5 heures. On traite le tout par l'eau, on chasse l'alcool, puis on épuise à l'éther. La solution étherée, très rapidement séchée sur le sulfate de sodium, est filtrée et laissée en repos. Au bout d'un certain temps il se forme un dépôt cristallin blanc. Onessore les cristaux et on les lave avec un peu d'éther. Après une cristallisation dans l'alcool, on obtient environ 17 g. d'un produit qui, chauffé lentement, fond à 156°-158°. Le point de fusion instantané, déterminé par projection sur un bloc Maquenne, est de 168°. C'est un produit très peu soluble dans tous les solvants organiques courants, excepté le chloroforme.

Analyse (Dumas). — Poids de substance : 0,3018. Volume d'azote, 11 cm³ 9 à 21°. Pression, 755,2 à 19°. Calculé pour C²¹H¹⁹O²N : N o/o : 4,41. Trouvé : 4,42.

Lorsque tout le produit fondant à 168° a été séparé, on

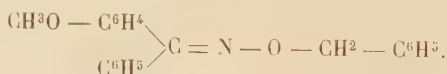
(1) SCHÄFER, *Liebig's Ann.*, 264 (1891), 159.

concentre la solution éthérée et l'on y ajoute un volume égal d'éther de pétrole. En refroidissant dans un mélange de glace et de sel, on obtient un nouveau dépôt de cristaux que l'on essore et qu'on purifie dans de l'alcool à 95°. On a ainsi environ 130 g. d'O-benzyl-oxime de la *p*-méthoxybenzophénone qui fond à 74°. Les eaux-mères de cristallisation laissent déposer, au bout d'un certain temps, 5 g. d'une substance fondant à 59°. Il est assez difficile d'affirmer avec certitude que ce dernier produit est la forme « labile » de l'éther O-benzylique, bien que les cristallisations ultérieures dans l'alcool aient eu pour effet d'élever son point de fusion à 74°.

Identification et étude chimique des produits isomères.

A. — *Synthèse du produit* $C^{21}H^{19}O^2N$ *fondant à 74°.*

L'étude de l'action de l'acide iodhydrique avait conduit Schäfer à assigner à ce corps la formule :



Les mesures d'absorption que j'ai effectuées ont confirmé cette constitution (voir la quatrième partie).

Pour établir cette structure de façon définitive, j'ai fait la synthèse de cette substance en traitant la *p*-méthoxybenzophénone par $C^6H^5.CH^2.O.NH^2$.

On chauffe au bain-marie, pendant 5 heures, un mélange de 10 g. 5 de cétone et de 6 g. d'O-benzylhydroxylamine. On laisse ensuite refroidir et l'on reprend le contenu du ballon par de l'éther. La solution éthérée est séchée sur SO^4Na^2 . On chasse la plus grande partie de l'éther au bain-marie, on ajoute un peu d'éther de pétrole et l'on refroidit la solution dans un mélange réfrigérant. On obtient ainsi 8 g. d'un produit qui fond à 55° à l'état brut. Après deux

cristallisations dans de l'alcool on a de très belles aiguilles transparentes fondant à 74° , identiques à celles qui ont été isolées dans la benzylation de la *p*-méthoxybenzophénone-oxime.

B. — *Action de ClH sur le produit $C^{21}H^{19}O^2N$ fondant à 168° .*

On chauffe au bain-marie, pendant 5 heures, 10 g. de ce produit avec 25 g. de ClH aqueux au tiers. On refroidit ensuite le contenu du ballon et l'on épuise à l'éther. La solution éthérée ainsi obtenue contient exclusivement des produits neutres. On chasse l'éther et l'on entraîne le résidu à la vapeur d'eau.

La fraction neutre, entraînable à la vapeur d'eau, pèse 1 g. 4 et contient uniquement du benzaldéhyde que l'on précipite d'une façon presque quantitative sous forme de phénylhydrazone fondant à 155° . On identifie cette phénylhydrazone par le point de fusion du mélange avec la benzaldéhyde-phénylhydrazone préparée par ailleurs.

Les 7 g. 8 d'huile, qui constituent la partie neutre non entraînable à la vapeur d'eau, laissent déposer au bout de quelques jours une petite quantité de substance solide qui n'est autre que la matière première inaltérée. Le reste de l'huile, malgré les très nombreux essais de cristallisation effectués avec des solvants différents et à des températures très basses, n'a pas cristallisé. De même, il n'a pas été possible d'en préparer un dérivé solide. Les chlorhydrates d'hydroxylamine et de semicarbazide en présence de l'acétate de sodium et en milieu hydroalcoolique n'ont donné aucun dérivé cétonique cristallisable. L'anhydride acétique et l'isocyanate de phényle, que j'avais utilisés dans l'espoir de mettre en évidence une fonction alcool, furent également sans action. Bien que ces échecs puissent être mis sur le compte de l'hétérogénéité de l'huile étudiée, il semble néan-

moins qu'il n'y ait pas, dans le mélange, de corps à fonctions cétoniques ou alcooliques.

Ce produit a alors été rectifié sous une pression de 3 mm. J'ai séparé deux fractions, l'une passant de 153° à 205°, l'autre distillant de 205° à 226°. L'élévation de la température d'ébullition est progressive et l'on n'observe aucun palier. A partir de 226°, la décomposition devenant très rapide, on doit arrêter la distillation.

Les essais de cristallisation et de condensation effectués sur l'huile brute ont été répétés séparément sur chacune des deux fractions distillées mais les résultats ont encore été négatifs.

Dans le résidu de la distillation on isole, à côté d'une quantité importante de résine, quelques cristaux fondant à 189°. L'intérêt que présente ce dernier corps n'est que secondaire, car il s'agit, sans aucun doute, d'un produit de décomposition formé au cours de la distillation. Dans l'espoir d'avoir une indication sur la constitution de l'huile initiale, j'ai fait une étude sommaire de cette substance. Elle ne contient ni azote, ni chlore et ne décolore pas la solution chloroformique du brome. La faible quantité dont je disposais ne m'a pas permis d'en étudier les solubilités.

Micro-analyses du produit de décomposition fondant à 189° :

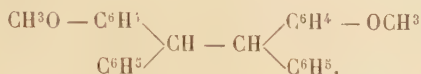
Première analyse. — Poids de substance : 3 mg. 059. Poids de CO₂, 9 mg. 50 ; poids de H₂O, 1 mg. 78 ; C o/o : 84,70 ; H o/o : 6,51.

Deuxième analyse. — Poids de substance : 3 mg. 775. Poids de CO₂, 11 mg. 725 ; poids de H₂O, 2 mg. 30 ; C o/o : 84,71 ; H o/o : 6,82.

La concordance des deux analyses est assez satisfaisante. La formule brute du produit étudié serait (C²⁸H²⁴O²)ⁿ pour laquelle les pourcentages en carbone et en hydrogène sont respectivement 85,28 et 6,59 (1). En considérant toutes les

(1) La faible quantité de cette substance ne m'a pas permis d'en déterminer la masse moléculaire.

possibilités, on est amené à penser à une substance dérivée du tétraphényléthane, notamment au *p*-dianisyldiphényléthane symétrique :



Ce corps pourrait prendre naissance par la décomposition, au cours de la distillation, du *p*-méthoxybenzhydrol ou de l'oxyde de *p*-méthoxybenzhydryle formés pendant l'hydrolyse. Cette explication paraît d'autant plus vraisemblable que l'on sait que la distillation du benzhydrol ou celle de l'oxyde de benzhydryle conduisent à la formation du tétraphényléthane ⁽¹⁾.

La distillation de la fraction neutre non entraînable par la vapeur d'eau, sous une pression inférieure à 1 mm., n'a pas donné de meilleurs résultats.

Les eaux-mères, contenant la base à l'état de chlorhydrate, sont concentrées au bain-marie. Lorsqu'il ne reste plus que quelques centimètres cubes de liquide, on introduit la capsule dans un dessiccateur contenant de l'acide sulfurique et on fait le vide. On obtient ainsi environ 1 g. d'un résidu solide très bien cristallisé, que l'on lave soigneusement avec de l'éther dans lequel il est insoluble. Comme précédemment, ces cristaux sont constitués par $\text{NH}^2\text{OH} \cdot \text{ClH}$. En présence d'acétate de sodium et en milieu hydroalcoolique l'acétophénone donne, avec ce produit, l'oxime fondant à 61°. Le point de fusion du mélange avec l'oxime que j'ai préparée directement n'est pas abaissé.

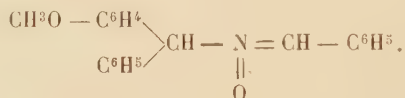
En résumé, l'action de ClH sur le produit fondant à 168°, obtenu par condensation du chlorure de benzyle sur le sel de sodium de la *p*-méthoxybenzophénone-oxime, donne sensiblement les mêmes résultats que dans les cas précédents.

A cette identité chimique entre les produits ortho, méta et para, fondant respectivement à 158°5-159°5, 113°-115°

(1) J. U. NEF, *Liebig's Ann.*, 298 (1897), 233.

et 168° correspond, par ailleurs, une analogie spectrale surprenante. Les courbes d'absorption des trois substances se superposent pratiquement (voir la quatrième partie).

Par conséquent, le produit fondant à 168° doit être, lui aussi, considéré comme un dérivé N-alcoylé de la benzaldoxime, ne différant des deux autres dérivés que par l'emplacement du groupe méthoxy sur l'un des noyaux benzéniques :



La formation d'hydroxylamine non substituée, par l'action de ClH sur ce corps, s'expliquerait, comme précédemment, par une transposition du dérivé N-alcoylé initial en un dérivé O-alcoylé plus facilement hydrolysable.

TROISIÈME PARTIE

STÉRÉOMUTATIONS PHOTOCIMIQUES DES MÉTHOXYBENZOPHÉNONE-OXIMES ET DE LEURS DÉRIVÉS BENZYLÉS

L'emploi des rayons ultra-violets pour la stéréomutation des aldoximes et des cétoximes dissymétriques est connu depuis longtemps.

De nombreuses recherches ont été consacrées à la question, en vue de déterminer l'influence de certains groupements sur l'orientation spatiale de l'oxhydrile de la fonction oxime.

Utilisant la lumière solaire comme source lumineuse, Ciusa ⁽¹⁾ a mis en évidence l'action accélératrice des radicaux « électronégatifs » présents dans les molécules étudiées. Dans les nombreux travaux de Stoermer, sur les stéréomutations photochimiques en général, on trouve également quelques exemples intéressants en ce qui concerne les oximes.

Par contre, à ma connaissance, l'étude du comportement des dérivés des oximes vis-à-vis des rayons ultra-violets n'a pas encore été entreprise.

A la demande de M^{me} Ramart-Lucas, j'ai abordé l'étude de la stéréomutation photochimique des oximes et des éthers d'oximes qui avaient été préparés au cours de ce travail. Une telle étude paraissait d'autant plus utile du fait que l'influence exercée par un radical lié directement à la fonc-

(1) R. CIUSA, *Atti R. Ac. dei Lincei*, Roma [5], 15, 11 (1907), 136.

tion oxime, soit à l'atome d'oxygène, soit à l'atome d'azote, n'avait pas encore été déterminée. Il semblait également intéressant d'étudier l'influence qu'exerce, sur la stéréomutation, la présence du groupement méthoxy suivant la place qu'il occupe sur l'un des noyaux benzéniques située en α vis-à-vis de la fonction oxime libre ou substituée. Enfin, on pouvait espérer obtenir, par l'action des rayons ultra-violet, certaines formes « labiles » qui n'avaient pas pu être isolées par des méthodes chimiques.

Le mode opératoire suivi est simple. On dissout le produit à étudier dans la plus petite quantité possible d'alcool éthylique à 95° à une température voisine de 40° (c'est à peu près à cette température que se trouve la solution pendant l'irradiation). La solution alcoolique, versée dans une éprouvette de quartz surmontée d'un tube de verre qui sert de réfrigérant, est exposée à la lumière totale d'une lampe à vapeur de mercure, système Georges, alimentée par un courant continu de 115 volts. Afin d'éviter, autant que possible, tout échauffement excessif, on place le tube de quartz à une distance d'au moins 50 cm. de la source lumineuse. La durée de l'irradiation a été, en moyenne, de 15 jours. Lorsqu'elle est terminée, on chasse l'alcool, sous pression réduite, vers 20° à 25° , et l'on attend la formation du premier dépôt cristallin que l'on sépare par essorage. Les eaux-mères sont, à nouveau, concentrées sous pression réduite. On soumet les différents dépôts ainsi obtenus à une série de cristallisations fractionnées. Il faut souvent effectuer un très grand nombre de cristallisations, surtout lorsqu'il s'agit d'obtenir les stéréoisomères à l'état optiquement pur. Les purifications des différents dépôts cristallins doivent, bien entendu, être effectuées à froid ; aussi a-t-on avantage à utiliser pour cela des solvants plus volatils que l'alcool. Dans le cas des oximes, il est parfois préférable d'effectuer la première séparation par précipitation fractionnée, en ajoutant de l'eau à la solution alcoolique. Les rendements

sont très variables. Il se fait, au cours de l'irradiation, des réactions de décomposition et de résinification. Parfois, la décomposition et la résinification sont à peu près totales.

*
* *

A. — Stéréomutation des oximes.

1° Oxime de l'o-méthoxybenzophénone.

8 g. d'oxime fondant à 128°-130°, en solution dans de l'alcool à 95°, sont irradiés pendant 15 jours. La solution, parfaitement incolore au début, jaunit très rapidement. Lorsque l'irradiation est terminée, on ajoute à la solution une petite quantité d'eau et l'on attend la formation du premier dépôt cristallin que l'on sépare par essorage. Les eaux-mères provenant de la première séparation sont soumises à un traitement identique, et ainsi de suite. Finalement on obtient, par précipitation fractionnée, quatre dépôts de cristaux fondant respectivement à 130°-132°, 95°-100°, 70°-80° et 70°-75°. On purifie séparément chacune de ces fractions jusqu'à constance du point de fusion, par cristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. On a ainsi, finalement, deux échantillons fondant l'un à 128°-130° et l'autre à 135°-140°.

La première portion, la plus importante, est constituée par le stéréoisomère initial pur. Son point de fusion reste invariable après deux nouvelles cristallisations effectuées dans l'alcool à chaud.

Pensant que le second échantillon était composé d'un mélange des deux stéréoisomères, j'ai tenté de les séparer par cristallisation au sein de l'alcool. Au cours de ces cristallisations j'ai observé, comme précédemment, un abais-

sement progressif du point de fusion jusqu'à 128°, et il ne m'a pas été possible d'isoler le stéréoisomère « labile » fondant à 159° obtenu par ailleurs (voir p. 10).

2° Oxime de la m-méthoxybenzophénone.

On a soumis, pendant une durée de 15 jours, à l'action des rayons ultra-violets une solution alcoolique de 5 g. de métaméthoxybenzophénone-oxime fondant à 98°.

En opérant comme il a été dit précédemment, on obtient deux jets de cristaux qui fondent, l'un à 98°, et l'autre à 70°.

La première fraction est constituée par l'oxime initiale pure, ainsi que l'ont montré les cristallisations effectuées au sein d'un mélange éther-éther de pétrole.

La seconde fraction ne contient pas non plus le stéréoisomère cherché. L'abaissement du point de fusion est dû à la présence d'une petite quantité de cétone formée par décomposition de l'oxime irradiée. Si l'on prend le produit fondant à 70° et qu'on le dissout dans l'éther, les cristaux qui se séparent par évaporation fondent à 98°. Dans les eaux-mères il reste quelques gouttes d'une huile résineuse douée d'une odeur de vapeurs nitreuses. Je n'ai, par conséquent, pas observé la présence d'un stéréoisomère du produit fondant à 98°.

3° Oximes de la p-méthoxybenzophénone.

La stéréomutation photochimique de la p-méthoxybenzophénone-oxime fondant à 138°-140° avait été étudiée par R. Stoermer ⁽¹⁾. Cet isomère, dont on n'obtient que de très faibles quantités lorsque l'on fait agir le chlorhydrate d'hydroxylamine sur la cétone et qui avait été décrit par

(1) R. STORMER, *Ber. d. chem. Gesells.*, 44 (1911), 666.

Hantzsch, comme étant la forme « labile », s'était comporté vis-à-vis des rayons d'une façon assez inattendue. Stoermer a montré qu'après 9 jours d'irradiation on n'observait qu'une très faible stéréomutation.

Ayant repris l'expérience de Stoermer, j'ai obtenu des résultats qui ont confirmé les constatations de ce savant. Partant de 10 g. d'oxime fondant à 138° - 140° , on obtient moins de 1 g. de l'isomère fondant à 116° , après une irradiation de 15 jours.

Étant donné que la stéréomutation est une réaction d'équilibre, il était à prévoir qu'en opérant dans les mêmes conditions on arriverait à une transformation à peu près complète en partant de l'isomère stable fondant à 116° . C'est ce que j'ai observé.

10 g. de *p*-méthoxybenzophénone-oxime fondant à 116° sont dissous dans de l'alcool à 95° . La solution est soumise, pendant une durée de 15 jours, à l'action des rayons ultraviolets.

Par évaporation de l'alcool dans le vide, vers 25° environ, on obtient les fractions suivantes : 140° - 143° , 115° - 120° et 58° . En purifiant séparément chaque jet de cristaux, on obtient, en définitive, 7 g. d'oxime fondant à 138° - 140° pour 1 g. 5 d'isomère fondant à 116° . Le restant de la matière mise en œuvre se retrouve dans les eaux-mères de la fraction la plus soluble sous forme d'une huile rouge douée d'une odeur de vapeurs nitreuses.

Par conséquent, la transformation de l'isomère stable (P. F. 116°) en l'isomère labile (P. F. 138° - 140°) se fait avec un excellent rendement.

B. — Stéréomutation des oximes O-benzylées.

1° Éther O-benzylque de l'*o*-méthoxybenzophénone-oxime.

On irradie pendant 15 jours une solution alcoolique de 4 g. d'éther O-benzylque de l'*o*-méthoxybenzophénone-

oxime fondant à 78° . Par évaporation du solvant dans le vide à la plus basse température possible, on obtient des dépôts cristallins fondant respectivement à 78° , 77° , 75° - 77° et 50° . Les trois premiers dépôts, cristallisés dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, donnent 2 g. 5 d'éther O-benzylique initial. Le quatrième dépôt purifié dans les mêmes conditions, c'est-à-dire sans élévation de la température, conduit à une substance ayant un point de fusion 63° - 64° qui ne varie plus au cours de nouvelles cristallisations. L'analyse montre que l'on est en présence d'un produit possédant le même pourcentage en azote que l'alcoyl-oxime-initiale.

Analyse (Dumas). — Poids de substance : 0,4337. Volume d'azote, 16 cm³ 7 à 19° . Pression, 761,9 à 19° . Calculé pour C²¹H¹⁹O²N : N o/o : 4,41. Trouvé : 4,40.

2° Éther O-benzylique de la m-méthoxybenzophénone-oxime.

On dissout 2 g. de ce produit (qui est liquide) dans de l'alcool à 95° .

La solution alcoolique est irradiée pendant une durée de 15 jours, puis concentrée par évaporation du solvant au bain-marie dans le vide. Aucune substance solide n'a pu être isolée. En évaporant complètement l'alcool, on obtient une huile fortement résinifiée. Étant en présence d'un liquide distillant à très haute température et ne donnant aucun dérivé, j'ai dû renoncer à toute tentative de mettre en évidence une stéréomutation.

3° Éther O-benzylique de la p-méthoxybenzophénone-oxime.

On soumet à l'action des rayons ultra-violets, pendant une durée de 20 jours, une solution alcoolique de 6 g. 5 d'éther O-benzylique de la p-méthoxybenzophénone-oxime

fondant à 64°. En chassant le solvant dans le vide, à la plus basse température possible, on obtient successivement les dépôts de cristaux qui fondent à 57°-59°, 59°-60°, 55°-57° et 50°. En purifiant les deux premières fractions dans de l'alcool à 95°, on peut isoler 3 g. de stéréoisomère fondant à 59°-60°5. Par le même procédé, les fractions de queue permettent de retrouver 1 g. d'O-éther initial, plus soluble dans les solvants organiques et fondant à 74°.

Il est assez difficile d'indiquer le rendement exact de la transformation, étant donné qu'à côté des deux stéréoisomères on obtient des fractions intermédiaires dont les compositions sont mal définies.

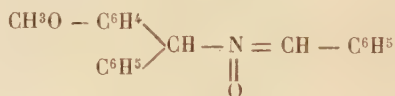
C. — Stéréomutation des oximes N-substituées.

Comme il a été dit précédemment, les dérivés N-substitués des oximes qui ont été isolés au cours de ce travail se distinguent par leur très faible solubilité dans les solvants usuels. Cette propriété est particulièrement gênante dans l'étude des stéréomutations, car elle ne permet de travailler que sur de petites quantités de substance. Dans le cas le plus favorable, celui de l'isomère méta, on arrive à obtenir une solution stable avec 1 g. 5 de produit dans environ 200 cm³ d'alcool. Pour les isomères ortho et para, j'ai dû me contenter d'opérer sur des quantités inférieures à 1 g.

L'action des rayons ultra-violets sur ces solutions se manifeste par des décompositions et des résinifications à peu près complètes. Ainsi, au bout de 2 jours d'irradiation, les solutions incolores sont devenues jaunes et l'on observe la précipitation d'une huile foncée, sans qu'aucune stéréomutation puisse être mise en évidence. Après 15 jours d'éclairement, on a des solutions presque noires qui ne laissent, par évaporation, que des résines et qui sentent fortement le benzaldéhyde.

Ayant opéré sur des quantités très faibles de substance, il ne m'a pas été possible d'entreprendre l'étude des produits de décomposition.

Je crois utile de rappeler ici que les dérivés N-alcoylés dont il s'agit ne sont pas des dérivés N-benzylés des méthoxybenzophénone-oximes mais des produits de transposition que l'on doit considérer comme dérivant de la benzaldoxime. Répondant à la formule générale :



ils se distinguent les uns des autres par l'emplacement du groupe méthoxy sur l'un des noyaux benzéniques situés en α vis-à-vis de l'atome d'azote.

QUATRIÈME PARTIE

MESURES D'ABSORPTION DANS L'ULTRA-VIOLET MOYEN

On sait que les propriétés chimiques d'un groupement fonctionnel ne dépendent pas seulement de la nature des atomes qui le constituent et de leur mode d'enchaînement, mais aussi des atomes ou groupes d'atomes auxquels il se trouve lié.

Il en est de même pour les propriétés physiques, telles que l'absorption, le pouvoir rotatoire, la biréfringence, etc. On ne peut douter de la liaison intime existant entre la forme des molécules et leurs propriétés spectrales.

De fait, dans beaucoup de cas, l'étude de l'absorption d'un composé organique permet, non seulement de l'identifier et de contrôler son degré de pureté, mais encore d'établir sa structure.

C'est ainsi que, en partie, grâce aux déterminations des spectres d'absorption, j'ai pu mettre en évidence une transposition intramoléculaire consistant en une transformation des N-alcoyl-oximes en O-alcoyl-oximes.

Afin d'apporter une contribution à l'étude des propriétés optiques des oximes et de leurs dérivés, et aussi d'obtenir des renseignements sur leur constitution, j'ai effectué des mesures d'absorption sur les divers composés qui ont été décrits dans les trois premières parties de ce travail.

L'appareil utilisé pour les mesures d'absorption est un spectrographe de Zeiss, muni d'un prisme de Hübner. Les rayons ultra-violets, fournis par une lampe à hydrogène, système Challonge, traversent deux cuves superposées de

même épaisseur et contenant, l'une le solvant, l'autre la solution. L'intensité de la lumière qui pénètre dans le solvant peut être réduite dans un rapport connu à l'aide d'un secteur tournant. Les rayons sortant des cuves d'absorption traversent le prisme de Hüfner qui permet de photographier simultanément les deux spectres.

On évalue le coefficient d'absorption moléculaire ε en se basant sur la relation :

$$I = I_0 \cdot 10^{-\varepsilon cd} \quad (1)$$

relation dans laquelle :

I_0 = l'intensité lumineuse incidente ;

I = l'intensité de la lumière qui a traversé la solution ;

c = la concentration moléculaire ;

d = l'épaisseur du liquide traversé.

On tire de (1) :

$$\varepsilon = \frac{1}{cd} \log \frac{I_0}{I} .$$

Lorsque, pour une raie déterminée, il y a égalité de noircissement, pour la photographie du solvant et celle de la solution,

$$\frac{I_0}{I} = \frac{2\pi}{\alpha} ,$$

α étant l'angle d'ouverture du secteur tournant.

D'où :

$$\varepsilon = \frac{1}{cd} \log \frac{2\pi}{\alpha} .$$

Il suffit, par conséquent, de connaître la concentration moléculaire, l'épaisseur de la cuve et l'angle d'ouverture du secteur tournant, pour obtenir le coefficient d'absorption moléculaire.

La lecture des plaques a été faite à l'aide d'un microscope comparatif ne permettant pas une approximation supérieure à une dizaine d'Å.

Les résultats des mesures sont représentés par des courbes tracées en portant en ordonnées les logarithmes du coefficient d'absorption, défini comme il vient d'être dit, et en abscisses les longueurs d'onde et les fréquences.

Pour conserver aux mesures d'absorption toute la valeur comparative, il est nécessaire de se placer toujours dans les mêmes conditions, c'est-à-dire d'employer le même solvant. Dans toutes les mesures faites, les corps étudiés se trouvaient en solution dans de l'alcool à 95° à la concentration de $\frac{N}{100}$, $\frac{N}{1\ 000}$ et $\frac{N}{10\ 000}$.

*
* *

I. — Absorption des oximes.

J'ai mesuré l'absorption des oximes suivantes :

o-méthoxybenzophénone-oxime (les deux formes stéréochimiques) ;

m-méthoxybenzophénone-oxime ;

p-méthoxybenzophénone-oxime (les deux formes stéréochimiques).

Comme toutes les oximes dérivant de la benzophénone, qui ont été étudiées jusqu'ici, au point de vue spectral, les méthoxybenzophénone-oximes ont la structure oxime, c'est-à-dire la « forme absorbante ». Aux différentes positions du radical méthoxy sur l'un des noyaux benzéniques en α vis-à-vis du groupement fonctionnel, correspondent seulement de faibles variations dans l'absorption.

La figure 1 contient les courbes de l'orthométhoxybenzophénone-oxime fondant à 128°-130° (courbe 1), de la métaméthoxybenzophénone-oxime fondant à 98° (courbe 2) et de la paraméthoxybenzophénone-oxime fondant à 116° (courbe 3).

En ce qui concerne l'absorption des stéréoisomères, j'ai

constaté que les oximes syn et anti ont des couleurs différentes, mais les différences sont faibles et consistent surtout en un déplacement des bandes et une variation de l'intensité d'absorption sans qu'il y ait de modifications sensibles dans la forme des bandes.

Dans la figure 2, j'ai représenté les courbes d'absorption des deux formes stéréoisomères de l'orthométhoxybenzophénone-oxime fondant à 128°-130° et 159°. La figure 3 contient les courbes des deux oximes stéréoisomères de la série para fondant à 116° et 138°-140°.

II. — Absorption des dérivés des oximes.

L'étude optique des dérivés O-benzylés des méthoxybenzophénone-oxime a montré que le remplacement de l'hydrogène du groupement fonctionnel par le radical benzyle provoque une légère augmentation du coefficient d'absorption et un faible déplacement des bandes vers le visible.

C'est ce qui avait déjà été observé par M^{me} Ramart-Lucas et M. Hoch au cours des recherches sur les dérivés O-alcoylés des oximes (*Expériences inédites*).

Les différences entre l'absorption d'une oxime et celle de son dérivé O-substitué sont trop faibles pour que l'on puisse envisager une différence structurale quelconque.

Il n'en est plus de même lorsque le radical substituant est lié à l'atome d'azote du groupement fonctionnel. Comme dans les cas qui avaient été étudiés par M^{me} Ramart-Lucas et M. Hoch, j'ai observé pour les dérivés N-substitués des modifications d'absorption importantes. Ces changements dans les propriétés spectrales indiquent une différence de structure et montrent que le groupe $=N-O-$, commun aux oximes et à leurs dérivés O-substitués, a été remplacé par un chromophore nouveau que l'on représente par



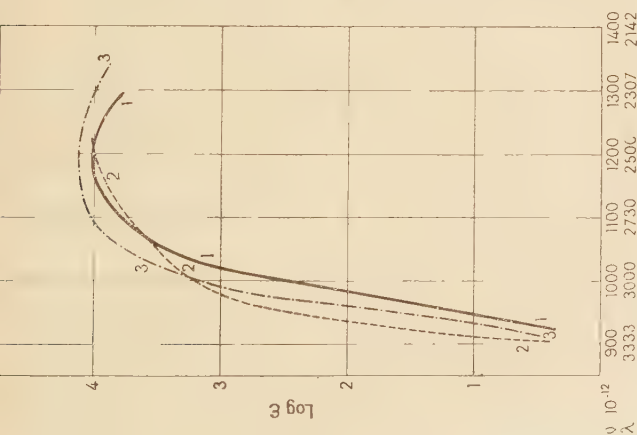


Fig. 1.

- 1 — — — *o*-Méthoxybenzophénone-oxime
P. F. 428-430°
2 - - - - *m*-Méthoxybenzophénone-oxime
P. F. 98°
3 — — — *p*-Méthoxybenzophénone-oxime
P. F. 116°

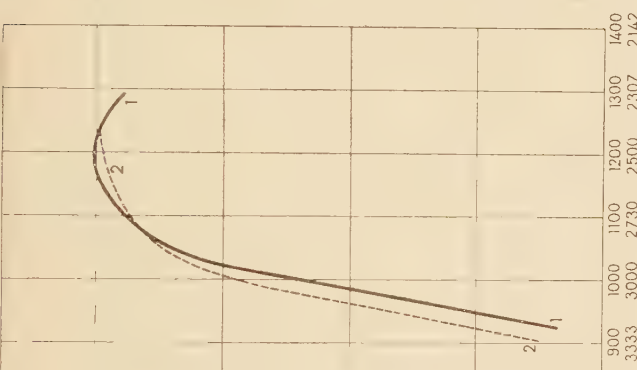


Fig. 2.

- 1 — — — *o*-Méthoxybenzophénone-oxime
P. F. 428-430°
2 - - - - *o*-Méthoxybenzophénone-oxime
P. F. 159°

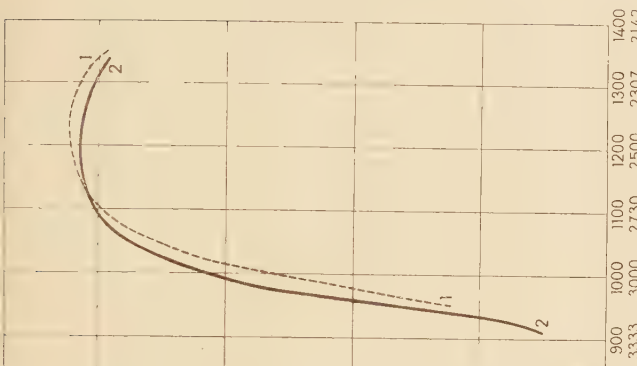


Fig. 3.

- 1 - - - - *p*-Méthoxybenzophénone-oxime
P. F. 438-440°
2 — — — *p*-Méthoxybenzophénone-oxime
P. F. 416°

La détermination de l'absorption des O-benzyl-oximes qui ont pu être isolées sous les deux formes stéréochimiques a montré que les isomères syn et anti ont des couleurs différentes.

Comme pour les oximes, la différence de couleur est faible et consiste en un léger déplacement des bandes dont la forme est sensiblement la même pour les deux stéréoisomères. Le glissement de la courbe d'absorption de l'un des isomères par rapport à celle de l'autre est relativement peu marqué et n'excède pas 100 Å.

La figure 4 contient les courbes d'absorption des deux orthométhoxybenzophénone-oximes et celles de leurs dérivés N et O-substitués. On remarquera que les courbes 3 et 4, des dérivés O-benzylés, sont très voisines de celles des oximes non substituées (courbes 1 et 2), tandis que la courbe 5, du dérivé N-alcoylé, en diffère fortement.

On peut faire exactement les mêmes observations en examinant la figure 5 qui représente les courbes d'absorption de la métaméthoxybenzophénone-oxime et des produits de substitution qui en dérivent, et la figure 6 qui contient les courbes des deux paraméthoxybenzophénone-oximes stéréoisomères et celles de leurs dérivés N et O-substitués.

On voit également que les courbes d'absorption des dérivés O-benzylés stéréoisomères sont simplement déplacées les unes par rapport aux autres (courbes 3 et 4, figures 4 et 6).

La figure 7 renferme les courbes des trois dérivés N-substitués isomères (obtenus dans les benzylations des sels de sodium des *o*-, *m*- et *p*-méthoxybenzophénone-oximes) et celle de la N-(benzhydryl)-benzaldoxime (¹).

Les trois premiers produits ont sensiblement les mêmes courbes d'absorption tout en différant les uns des autres par l'emplacement du radical méthoxy. D'autre part, la

(¹) Emprunté à Mme Ramart-Lucas et à M. Hoch.

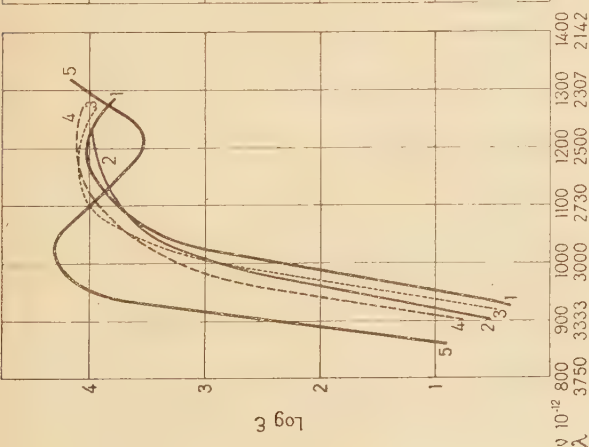


Fig. 4.

- 1 — Orthométhoxybenzophénone-oxime
P. F. 428-430°
- 2 — Orthométhoxybenzophénone-oxime
P. F. 439°
- 3 — O-(benzyl)-orthométhoxybenzophénone-oxime. P. F. 78°
- 4 — O-(benzyl)-orthométhoxybenzophénone-oxime. P. F. 64°.
- 5 — N-(orthométhoxybenzhydriyl)-benzaldoxime. P. F. 158°-159°5

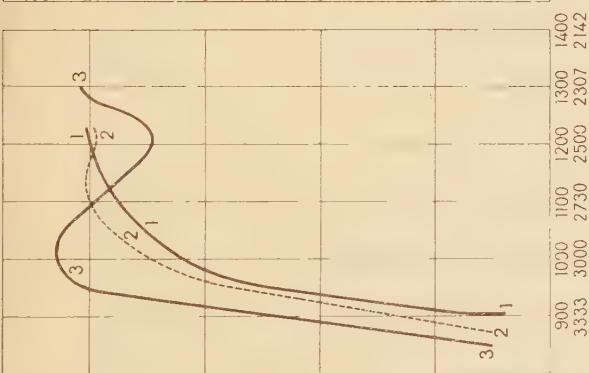


Fig. 5.

- 1 — Métaméthoxybenzophénone-oxime
P. F. 98°
- 2 — O-(benzyl)-métaméthoxybenzophénone-oxime (liquide)
- 3 — N-(métaméthoxybenzhydriyl)-benzaldoxime. P. F. 413-415°

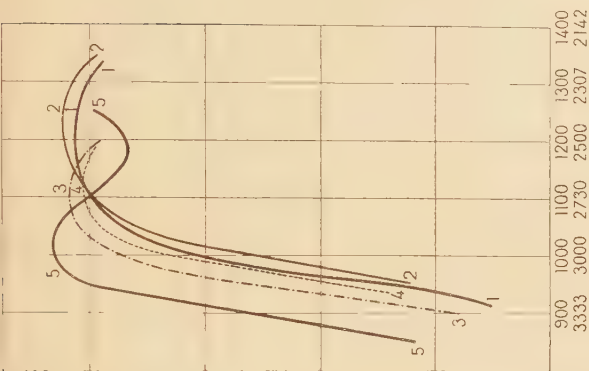
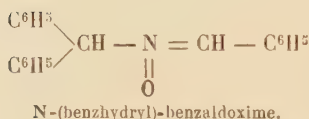
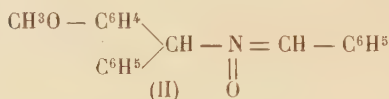
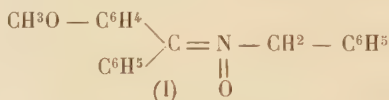


Fig. 6.

- 1 — Paraméthoxybenzophénone-oxime
P. F. 116°
- 2 — Paraméthoxybenzophénone-oxime
P. F. 138-140°
- 3 — O-(benzyl)-paraméthoxybenzophénone-oxime. P. F. 74°
- 4 — O-(benzyl)-paraméthoxybenzophénone-oxime. P. F. 59-60°; 5
- 5 — N-(paraméthoxybenzhydriyl)-benzaldoxime. P. F. 168°

courbe de la N-(benzhydryl)-benzaldoxime se superpose presque avec celles des trois dérivés N-substitués.

Étant donnée l'influence mutuelle qui s'exerce entre les chromophores, le spectre d'un corps de formule (I) doit différer très notablement de celui du composé (II).



La similitude des courbes des trois dérivés N-substitués méthoxylés (courbes 1, 2 et 3) avec celle de la N-(benzhydryl)-benzaldoxime (courbe 4) ne peut être expliquée qu'en admettant une similitude de structure.

Par conséquent, les trois N-alcoyl-oximes n'ont pas la structure (I) d'un dérivé N-substitué d'une méthoxybenzophénone-oxime mais la constitution (II) d'un dérivé N-méthoxybenzhydrylé de la benzaldoxime.

Enfin, la figure 8 contient les courbes de la N-(orthométhoxybenzhydryl)-benzaldoxime (courbe 1), de la O-(orthométhoxybenzhydryl)-benzaldoxime (courbe 2), de la O-(benzyl)-orthométhoxybenzophénone-oxime (courbe 3) et de la O-(benzyl)-benzaldoxime (courbe 4).

En faisant agir l'acide chlorhydrique aqueux sur la N-(orthométhoxybenzhydryl)-benzaldoxime fondant à 158°5-159°5 on obtient un produit qui a la même composition centésimale et qui fond à 85° (voir p. 31).

L'étude de l'absorption de cette substance a permis d'écarter l'hypothèse d'après laquelle il s'agirait d'un sté-



- 5

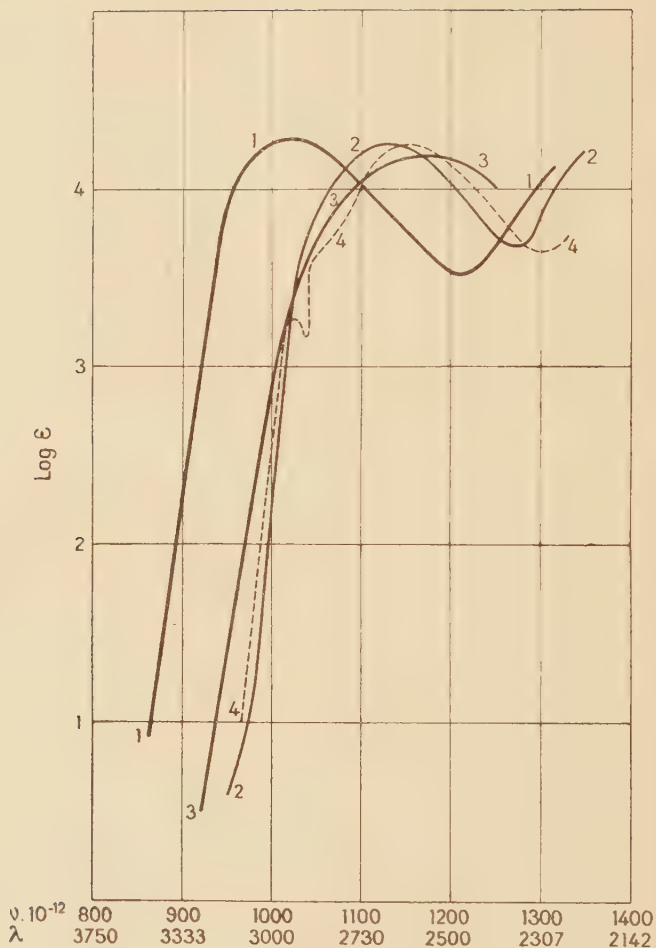
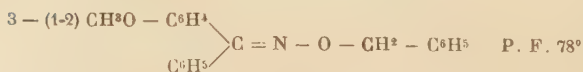
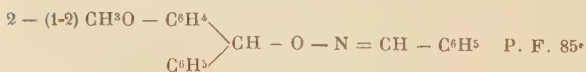
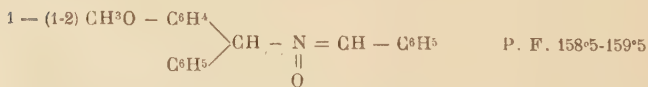
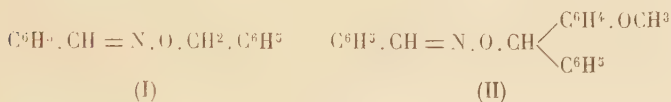


Fig 8.



réoisomère du produit fondant à 158°5-159°5, ou bien encore d'un stéréoisomère du dérivé O-benzylé de l'orthométhoxybenzophénone-oxime fondant à 78°. Les différences entre la courbe 2 et la courbe 1, d'une part, et entre la courbe 2 et la courbe 3, d'autre part, sont en effet trop grandes.

Par contre, le spectre du produit fondant à 85° présente une très grande analogie avec le spectre de la O-(benzyl)-benzaldoxime ⁽¹⁾ (courbe 4) (I), ce qui correspond à une analogie de structure :



Par conséquent, l'alcoyl-oxime fondant à 85° serait, elle aussi, un dérivé O-substitué de la benzaldoxime et aurait la formule (II).

Comme je l'ai exposé dans le second chapitre, l'étude chimique a confirmé cette structure.

Les légères différences observées entre le spectre de l'O-(benzyl)-benzaldoxime et celui du produit fondant à 85° — provenant de la transposition de la N-(orthométhoxybenzhydryl)-benzaldoxime — doivent être attribuées au fait que les deux substances n'ont pas la même structure dans l'espace, l'une ayant une configuration syn et l'autre anti. Les mesures d'absorption ne permettent pas d'attribuer telle ou telle structure à ces corps.

(¹) Emprunté à Mme Ramart-Lucas et à M. Hoch.

CONCLUSIONS

Afin d'apporter une contribution à l'étude des propriétés chimiques et spectrales des diarylcétoximes dissymétriques et de leurs dérivés O- et N-alcoylés, j'ai préparé, à l'état aussi pur que possible, les méthoxybenzophénone-oximes et leurs dérivés benzylés.

Dans la première partie de ce travail, relative à la préparation et à la purification des oximes, j'ai décrit la synthèse d'un certain nombre de ces substances, effectuée par des méthodes autres que celles qui avaient été utilisées jusqu'ici. Parmi ces synthèses, je citerai celles qui consistent à obtenir les oximes par action de l'hydroxylamine sur les cétimines correspondantes et la préparation des méthoxybenzophénones effectuées en traitant les chlorures des acides méthoxybenzoïques par les dérivés organo-zinciques mixtes.

Jusqu'ici, la réaction de Friedel et Crafts a été la seule utilisée pour l'obtention des méthoxybenzophénones. Elle présentait l'inconvénient de donner des rendements assez faibles, car une partie de la cétone était déméthylée au cours de la réaction et passait à l'état d'oxybenzophénone.

Dans la deuxième partie, la plus importante, j'ai décrit la préparation, la purification et l'étude chimique des dérivés benzylés des méthoxybenzophénone-oximes.

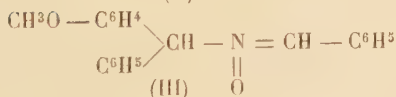
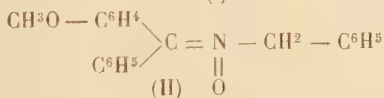
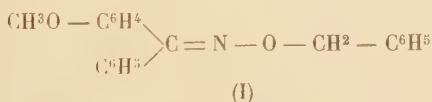
J'ai observé que l'action du chlorure de benzyle sur les méthoxybenzophénone-oximes, en présence d'éthylate de sodium, conduit à la formation de deux dérivés isomères, dont l'un est substitué à l'oxygène et l'autre à l'azote.

La constitution des O-benzyl-oximes des méthoxybenzophénones 1 a été établie au moyen de leurs synthèses effec-

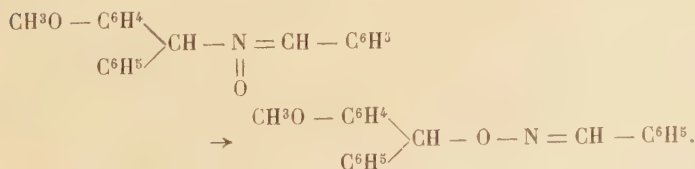
tuées en condensant les cétones ou les cétimines avec l'O-benzylhydroxylamine.

La structure des dérivés N-substitués, dont les synthèses sont souvent difficiles à réaliser, a été déterminée, d'une part, à l'aide de certaines réactions telles que l'hydrolyse chlorhydrique et la réduction au moyen du sodium et de l'alcool absolu et, d'autre part, par la mesure de leur absorption.

Cette étude chimique a montré que les produits N-substitués obtenus dans la benzylation des méthoxybenzophénone-oximes n'étaient pas des dérivés N-benzylés normaux (II) mais des produits de transposition (III) résultant d'une migration d'un hydrogène avec déplacement de la double liaison :



J'ai, en effet, constaté que l'hydrolyse des N-alcoyl-oximes conduit, dans certains cas, à la formation de l'hydroxylamine non substituée, ce qui s'explique par la transposition, sous l'action de l'acide chlorhydrique, du dérivé N-alcoylé initial en dérivé O-alcoylé correspondant plus aisément hydrolysable. A ma connaissance une telle transposition n'avait pas encore été observée.



J'ai constaté que la réduction à l'aide du sodium et de l'alcool absolu permet également d'établir une distinction entre les oximes O- et N-substituées.

De même que les oximes dont elles dérivent, les O-alcoyl-oximes donnent par réduction des amines primaires. Il y a une coupure entre les atomes d'azote et d'oxygène du groupement fonctionnel.

Par contre, les N-alcoyl-oximes conduisent, dans ces conditions, à des amines secondaires. La forme et la longueur de la chaîne principale ne sont pas modifiées.

Dans la troisième partie j'ai décrit les essais de stéréomutations photochimiques effectués sur les méthoxybenzophénone-oximes et leurs dérivés benzylés.

Ici encore, les comportements des oximes et de leurs dérivés O-benzylés ont été tout à fait semblables ; pour les deux catégories de corps j'ai obtenu un certain nombre de résultats positifs.

En ce qui concerne les N-alcoyl-oximes, il ne m'a pas été possible de mettre en évidence une stéréomutation. Ces substances se résinifient et se décomposent très rapidement sous l'action des rayons ultra-violets.

La quatrième partie comprend l'étude de l'absorption, dans l'ultra-violet moyen, des produits décrits dans les parties précédentes.

De même que l'oxime de la benzophénone, dont elles dérivent, les méthoxybenzophénone-oximes sont constituées par la forme oxime (« forme absorbante »).

Les dérivés O-benzylés ont une absorption trop voisine de celle des oximes non substituées correspondantes pour que l'on puisse envisager une différence structurale quelconque. Le remplacement de l'hydrogène du groupement fonctionnel par le radical benzyle provoque une légère augmentation du coefficient d'absorption et un déplacement faible des bandes vers le visible.

Par contre, l'absorption des N-alcoyl-oximes diffère beau-

coup de l'absorption des oximes et de leurs dérivés O-substitués. Ce changement dans les propriétés spectrales correspond à une modification profonde de la structure du groupement fonctionnel.

En ce qui concerne l'absorption des stéréoisomères (oximes et O-benzyl-oximes), j'ai constaté que les isomères syn et anti ont des couleurs différentes mais les différences sont faibles et consistent surtout en un déplacement des bandes et une variation de l'intensité de l'absorption sans qu'il y ait de modifications sensibles dans la forme des bandes.

Cette dernière constatation est en accord avec les conclusions des travaux de M^{me} Ramart-Lucas et de ses collaborateurs sur le comportement optique des composés stéréoisomères.

Au cours de ce travail, j'ai préparé les composés suivants, qui, à ma connaissance, n'avaient pas encore été signalés :

Imine de l'orthométhoxybenzophénone.

O-(benzyl)-orthométhoxybenzophénone-oxime (syn et anti).

O-(orthométhoxybenzhydryl)-benzaldoxime.

N-(orthométhoxybenzhydryl)-benzaldoxime.

Oxyde de l'orthométhoxybenzhydyle.

Dérivé acétylé de la N-(orthométhoxybenzhydryl)-benzylamine.

Métaméthoxybenzophénone-oxime.

O-(benzyl)-métaméthoxybenzophénone-oxime.

N-(métaméthoxybenzhydryl)-benzaldoxime.

N-(paraméthoxybenzhydryl)-benzaldoxime.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTÉ

Deutérium ou hydrogène lourd.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 5 novembre 1936.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Ch. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

